Die Amyloidosen der Haut und der sichtbaren Schleimhäute

Heinz Hehle

1962

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. A. Marchionini

Die Amyloidosen der Haut und der sichtbaren Schleimhäute

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

vorgelegt von

Heinz Hehle
aus München

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. H. RÖCKL
Korreferent:	Professor Dr. A. MARCHIONINI
Dekan:	Professor Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Oktober 1962

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG, Zweck der Arbeit	7
EINTEILUNG UND NOMENKLATUR	8
Einteilungsschema	9
VITALFÄRBUNG MIT KONGOROT	10
KLINIK UND HISTOLOGIE DER HAUTAMYLOIDOSEN	12
Sekundäre, systematisierte Amyloidose	12
Primäre, systematisierte Amyloidose	15
Primäre, lokalisierte Amyloidose	32
1. Tumorförmige Amyloidose	32
2. Amyloidosis cutis nodularis atrophicans	38
3. Poikilodermieartige Amyloidose	41
4. Lichen amyloidosus	46
5. Makulöse Variante	52
Sekundäre, lokalisierte Amyloidose	54
CHEMIE	56
Eiweißanteil	56
Kohlenhydratanteil	61
FÄRBEVERHALTEN	63
MIKROMORPHOLOGIE	65
HISTOGENESE	66
PATHOGENESE	68
Plasmocytom	70
Paraproteinosen	72
Allergie, Kollagenkrankheiten, Stress	76
RESORPTION UND ELIMINATION	78
ERBLICHKEIT	80
ERNÄHRUNG	82
ALTER	82
HORMONALSYSTEM	83
THERAPIE	84
ZUSAMMENFASSUNG	86
LITERATURVERZEICHNIS	87

EINLEITUNG

In Veröffentlichungen ab dem Jahre 1853 prägte VIRCHOW den Namen Amyloid. Er bezeichnete damit die Substanz, die eine wachsartige Beschaffenheit der Organe verursacht und mit Jodschwefelsäure eine ähnliche Blaufärbung ergibt, wie Stärke (amylum) mit Jod. Allerdings wurden die entsprechenden pathologisch-anatomischen Befunde als "speckartige" Veränderungen schon vorher von SCHRAUT und CHRISTENSEN (zit. n. KÖNIGSTEIN) beschrieben. Nach JACKSON soll sogar schon ROKITANSKY 1842 als erster in seinem Handbuch der Pathologischen Anatomie (Wien 1842, Vol. III, p. 331) die Organveränderungen bei Amyloidkrankheit beschrieben haben. Den eigentlichen Beginn der Amyloidforschung müssen wir aber doch in den Arbeiten VIRCHOWs sehen.

Was das Organ Haut anbelangt, so muß allerdings festgestellt werden, daß hier die Amyloidforschung geraume Zeit im Rückstand blieb. VIRCHOW und auch noch SCHMIDT 1904 vertraten den Standpunkt, daß die Haut ebenso wie z.B. Fascien, Dura mater oder Gehirn (LUBARSCH 1930) stets von Amyloid frei bleibe. Die Autorität dieser beiden Männer mag ein Grund dafür gewesen sein, daß diese Organe auf dem Sektionstisch lange Zeit nicht auf Amyloid untersucht wurden. Wenn man nun noch berücksichtigt, daß Amyloidosen der Haut in klinisch manifester Form doch ziemlich selten sind, und daß zudem die Krankheitsbilder sehr anderen Dermatosen ähneln, so wird es verständlich, daß erst 1909 von seiten der Pathologen (SCHILDER) Arbeiten über Hautamyloid veröffentlicht, und daß erst etwa ab 1920 durch die Dermatologen FREUDENTHAL, KÖNIGSTEIN, GUTMANN Amyloidosen der Haut beschrieben wurden. (SPRAFKE erwähnt, daß auch Veterinärmediziner frühzeitig Hautamyloid bei Tieren feststellten).

MASCHKILLEISON gibt an, daß JULIUSBERG 1900 als erster eine Amyloiderkrankung der Haut beschrieben, aber nicht als solche erkannt habe.

Die Ergebnisse der somit ziemlich jungen Forschung über Amyloidosen der Haut wurden 1932 durch KÖNIGSTEIN in einem Artikel in Jadassohns Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten niedergelegt.

Zweck der vorliegenden Arbeit ist es, die seither erschienenen Angaben der Weltliteratur zusammenfassend zu bearbeiten und, aufbauend auf KÖNIGSTEIN's Handbuchartikel, eine dem heutigen Stande der Wissenschaft entsprechende Darstellung der Amyloidosen der Haut zu geben. Dabei sollen im Jadassohn-Handbuch angeführte Tatsachen nur wiederholt werden, soweit es im Sinne einer geschlossenen Darstellung nötig ist.

Man erkannte frühzeitig, daß Amyloidose infolge von Krankheiten auftritt, die mit starkem Gewebszerfall einhergehen, wie z.B. chron. Lungentuberkulose, chron. Osteomyelitiden, große Abszesse, gummöse Syphilis, maligne Tumoren, um nur einige zu nennen. Im Hinblick auf eine derartige Grundkrankheit spricht man von sekundärer Amyloidose. Als Ablagerungsort für die Amyloidsubstanz sind bei dieser klassischen Form Milz, Leber, Niere und Nebenniere bevorzugt, wenn grundsätzlich auch alle anderen Organe des Körpers befallen sein können (generalisierte Amyloidose).

Durch eine Beobachtung von WILD 1886 (zit. nach SPECKS) wurde eine zweite Form der Amyloidose bekannt, die eine der üblichen Grundkrankheiten vermissen läßt (primäre Amyloidose). LUBARSCH trennte diese Form der Amyloidose durch folgende fünf Charakteristika von der sekundären, klassischen Amyloidose ab:

1. Die bei klassischer Amyloidose vorzugsweise befallenen Organe bleiben meist verschont.
2. Organe, die beim klassischen Typus meist frei bleiben, wie Herz, Lunge, Muskulatur und Haut, sind fast immer besonders stark befallen.
3. Die Ablagerung wählt die Form von Knötchen oder Knoten.
4. Die Farbreaktionen auf Amyloid (s. Kap. Färbeverhalten) sind häufig atypisch.
5. Die allgemein bekannten Grundkrankheiten werden vermißt.

Er stellte sie als "atypische" Form der "typischen" sekundären Amyloidose gegenüber.

Diesen generalisierten, oder, weil jeweils bestimmte Organsysteme befallen sind, "systematisierten" Amyloidosen stehen lokalisierte Amyloidablagerungen in einzelnen Organen (z.B. Haut) gegenüber.

Es wird also in der deutschen Literatur im allgemeinen folgende Dreiteilung vorgenommen:

I. systematisierte (generalisierte) Amyloidosen
   a) sekundäre typische Amyloidosen
   b) primäre atypische Amyloidosen

II. lokalisierte Amyloidosen

Es sei noch erwähnt, daß 1930 PICCHINI und FABRIS glaubten, daß ein Unter-

schied zwischen dem Amyloid der prim. und sek. Form bestehe. Sie bezeichneten deshalb im Gegensatz zum klassischen sek. Amyloid die abgelagerte Substanz der prim. Form als Paramyloid. Man bezeichnet also die unter I. b) eingeteilte Amyloidkrankheit auch als Paramyloidose. Diese Bezeichnung wurde besonders gebräuchlich, als in der Folgezeit häufig multiple Myelome in Verbindung mit prim. A. beschrieben wurden. APITZ sprach 1940 sogar die Vermutung aus, daß jedem Fall von Paramyloidose ein Plasmocytom zugrunde liegen müsse. (Näheres s. Kap. Pathogenese).

In der amerikanischen Literatur wird deshalb das Amyloid bei Plasmocytom als vierte, gesonderte Gruppe aufgeführt:

1. Secondary amyloidosis
2. Primary amyloidosis
3. Amyloidosis with myeloma
4. Localized amyloidosis
   (REIMANN u. a.)

Der Unterschied zur deutschen Nomenklatur besteht im wesentlichen darin, daß der Begriff "primär" nicht im Hinblick auf die genannten, mit starkem Gewebszerfall einhergehenden Grundkrankheiten gesehen wird, sondern mehr im Sinne von idiopathisch auf das Fehlen jeglicher nachweisbaren Primärkrankheit bezogen wird.

Ich halte diese Einteilung aber deshalb für ungünstig, weil man keineswegs sagen kann, daß das Plasmocytom die Ursache für Amyloidablagerung ist. (Auf die Beziehungen von Plasmocytom und Amyloid wird im Kap. Pathogenese ausführlich eingegangen). Diesen Schluß legt aber die Ausklammerung der Plasmocytomfälle aus der Gruppe der "primären" Amyloidosen nahe.

Bei der

EINTEILUNG DER HAUTAMYLOIDOSEN

lasse ich das "Plasmocytom-Problem" unberücksichtigt und ordne nach RÖCKL in Anlehnung an MICHELSOHN und LYNCH, GANS und STEIGLEDER die in Haut und Schleimhaut vorkommenden Amyloidablagerungen folgendermaßen ein:

I. Hauterscheinungen bei systematisierten Amyloidosen:
   A) bei sekundärer systematisierter Amyloidose
      ("klassische" Amyloidose, generalisierte, typische A., secondary amyloidosis)

   B) bei primärer, systematisierter Amyloidose
      (atypische A., Paramyloidose, primary a. + a. with myeloma)

1. in Form stecknadelkopf- bis bohnengroßer Papeln
2. in Form platten- und strangförmiger Infiltrate oder Knoten von z.T. beträchtlicher Größe
3. in Form diffuser, ausgedehnter Verdickungen
   teils derb, lederartig, verhärtet und gespannt:
   Skleroderma amyloidosum (GOTTRON)
   Pseudoskleroderma (PICK)
   teils teigig weich, pseudo-oedematös:
   Pseudomyxoedema amyloidosum (MIESCHER)

Diese drei Formen finden sich u.U. gleichzeitig nebeneinander (GOTTRON).

II. Lokalisierte Amyloidablagerungen in der Haut:
C) primäre lokalisierte Amyloidose
(Organamyloidose der Haut)
1. Tumorförmige Amyloidose (sog. "Amyloidtumoren")
2. Amyloidosis cutis nodularis (atrophicans) (GOTTRON)
3. Poikilodermiartige Amyloidose (MARCHIONINI und JOHN)
4. Lichen amyloidosus (FREUDENTHAL)
(Amyloidosis localis cutis nodularis et disseminata GUTMANN)
5. Makulöse Variante (PALITZ und PECK) +

D) Sekundäre lokalisierte Amyloidose
(Amyloid in bereits pathisch veränderter Haut)

+ Vom Verfasser dem Schema RÖCKL's hinzugefügt.

Die Unterteilung der lokalisierten Amyloidablagerungen der Haut (II). hat zum Ziel, die unter C) aufgeführten Amyloidosen als selbständige Dermatosen herauszustellen, bei denen die Amyloidablagerung die Effloreszenzen bedingt, im Gegensatz zu sekundären Amyloidablagerungen in primär schon bestehenden Dermatosen.

Vor der Schilderung von Klinik und Histologie der einzelnen Krankheitsbilder in der Reihenfolge obigen Schemas soll noch auf eine besondere diagnostische Hilfe bei der Erkennung von Amyloidosen kurz eingegangen werden, nämlich auf die

VITALFÄRBUNG MIT KONGOROT.

Der Azofarbstoff Kongorot weist eine besondere Affinität zu Amyloid auf. Dieses Verhalten beruht auf einer Adsorption des Farbstoffes (MISSMAHL u.a). an eine globulinähnliche Fraktion des Amyloids (HASS u. SCHULZ).

Neben der Färbung von Gewebsschnitten kann diese Eigenschaft auch intra vitam zur Diagnose der Amyloidkrankheit benutzt werden.

I. BENNHOLD'sche Probe:

10 cm^3 einer 1 %-igen Kongorotlösung werden intravenös injiziert. Nach 4 und 60 Minuten werden Blutproben genommen und colorimetrisch verglichen. Während beim Gesunden erst nach ca. 24 Stunden eine Entfärbung des Plasmas eintritt, verschwindet beim Amyloidkranken der Farbstoff wesentlich rascher aus dem Blut.

Allgemein sieht man die BENNHOLD'sche Probe als positiv für Amyloid an, wenn in einer Stunde durch Adsorption an das Amyloid mindestens 60 % des Farbstoffes aus dem Plasma verschwinden. Allerdings darf das Kongorot dabei auch nicht im Harn erscheinen, was bei einer Nephrose der Fall sein kann.

Nach HEILMEYER (zit. n. SPECKS) gilt:

Farbstoffschwund	15 bis 35 %	normal
	35 bis 65 %	Nephrose oder Amyloid
	über 65 %	beweisend für Amyloid

(LIPSTEIN fordert 90 % Absorption zur sicheren Diagnose).

Die intravenöse Kongorotprobe nach BENNHOLD wurde von verschiedenen Autoren geringfügig modifiziert (TARAN, GILSE u. HAGEN, ADLER u. REIMANN (zit. n. Tarantelli) u.a.) und z.B. zur besseren Abgrenzung des Amyloids bei der Operation von tumorförmigem Amyloid empfohlen (SCHROER).

Es ist einleuchtend, daß die BENNHOLD'sche Probe eine gewisse Mindestmenge von kongorotadsorbierendem Amyloid voraussetzt. So ist bei lokalen Hautamyloidosen die Probe in der Regel negativ, weil das Hautamyloid quantitativ nicht ausreicht. MARCHIONINI und JOHN beschrieben allerdings auch einen BENNHOLD-positiven Fall von poikilodermiartiger Hautamyloidose. Ein positiver Ausfall der BENNHOLD-Probe beweist also umgekehrt auch nicht unbedingt ausgedehnte Amyloidablagerungen an inneren Organen, wenn die Amyloiddepots der Haut entsprechend groß sind (RÖCKL). Bei lokalisierten Hautamyloidosen bedient man sich daher besser der

II. Intrafokalen Kongorot-Probe

nach NOMLAND und PLUMMER bzw. MARCHIONINI und JOHN. Hier werden geringe Mengen schwacher Kongorotlösungen (NOMLAND und PLUMMER, KELLER 1,5 %, MARCHIONINI und JOHN 0,1 %, GOTTRON u.a. 0,75 %) sub-

oder intracutan direkt in die betreffende Hautveränderung injiziert. Es tritt eine elektive Rotfärbung der amyloidbefallenen Partien ein, die 4 bis 12 Tage (MARCHIONINI und JOHN) unverändert anhält. GOTTRON beobachtete sogar ein Bestehenbleiben der Rotfärbung 4 Monate lang, weshalb man die Probe möglichst nicht an unbedeckten Hautpartien durchführen soll.

Auch diese Probe wurde verschiedentlich modizifiert. So schlugen z.B. MARCHIONINI und JOHN vor, das Kongorot in saurer Lösung zu verwenden, weil dann eine Blaufärbung resultiert, die bessere Kontraste ergibt.

III. Kritik der Kongorot-Färbung

Über die Grenzen der BENNHOLD'schen Probe wurde schon berichtet. Eine Reihe von neueren Beobachtungen läßt aber überhaupt Zweifel an der Spezifität der Kongorotfärbung aufkommen. So konnte APITZ je nach Gel-Sol-Zustand auch Bence-Jonessche Eiweißkörper und gewisse Serumfraktionen bei Hyperproteinämien ebenso wie Amyloid mit Kongorot färben. STEMMERMANN und AUERBACH (zit. n. SELIKOFF) stellen fest, daß die BENNHOLD'sche Probe auch bei Patienten positiv sein kann, die keine Amyloidose haben.

Andererseits sind viele Fälle von primärer Amyloidose bzw. Plasmocytomamyloid Bennhold-negativ (BEEBE, WRIGHT, PROPP u.a.). MONOCELLI berichtet einen Fall, in dem er nach Injektion von 0,1 %-iger Kongorotlösung in einen Amyloidherd nicht die übliche elektive Rotfärbung sah.

So ist es nicht verwunderlich, wenn HAEMMERLI und andere Autoren der Kongorotprobe, insbesondere der Bennhold'schen Probe, keine unbedingte Beweiskraft zubilligen. Trotzdem vermag die Vitalfärbung mit Kongorot zusammen mit anderen diagnostischen Hinweisen in vielen Fällen die Diagnose Amyloid zu bekräftigen.

KLINIK UND HISTOLOGIE DER HAUTAMYLOIDOSEN

A. Sekundäre systematisierte, typische Amyloidose

Es wurde schon erwähnt, daß die älteren Pathologen lange Zeit annahmen, daß die Haut überhaupt frei von Amyloid bleibe. GOTTRON vertritt auch heute die Ansicht, daß es bei allgemeiner sek. Amyloidose keine Hautbeteiligung gäbe, und daß in der Literatur beschriebene Fälle zur prim. syst. Amyloidose (Paramyloidose) zu rechnen seien. Auch alle anderen Autoren sind sich einig, daß eine klinisch manifeste Hautbeteiligung bei sek. syst. A. zumindest sehr selten ist.

Es gelang lediglich zwei Literaturhinweise auf ein Hautexanthem bei dieser Form der Amyloidkrankheit zu finden. Das erste ist ein Hinweis von SANNI-

CANDRO, der über einen Fall KÖNIGSTEIN's als einzige Beobachtung einer Hautamyloidose bei gleichzeitiger generalisierter A. der Abdominalorgane berichtet. Das Hautamyloid fand sich dabei in Form zahlreicher kleinster Bläschen (?) oder Knötchen und Papeln in atrophischer, von Blutungen durchsetzter Thoraxhaut. Es ist jedoch anhand der Literaturangaben nicht mehr mit Sicherheit zu entscheiden, ob dieser Fall nicht doch der Gruppe B), den primären Amyloidosen, zugerechnet werden muß.

Der zweite Fall hingegen gehört sicher in die Gruppe A). MICHELSON und LYNCH berichten über einen Fall Dr. Maddens vom Gilette-State-Hospital, der im folgenden genauer wiedergegeben werden soll.

Es handelte sich um ein 19-jähriges Mädchen, das 15 Jahre lang an einer Tuberkulose des linken Hüftgelenkes litt. In diesen 15 Jahren entwickelte sich eine generalisierte Amyloidose mit Befall von Schilddrüse, Leber, Milz und Nieren. Drei Wochen ante exitum kam dann eine derbe, unregelmäßige Schwellung genau unter der Grenze des Lippenrots auf, die sich später als eine Amyloidablagerung herausstellte. (Photographie bei MICHELSON und LYNCH).

Es scheint, daß die Amyloidablagerungen in der Haut bei gen. sek. A. tatsächlich nur in seltenen Ausnahmefällen ein solches Ausmaß erreichen, daß sie klinisch in Erscheinung treten. Hingegen ist ein oft nur mikroskopisch nachweisbarer Amyloidbefall der Haut bei sek. gen. A. kein seltenes Ereignis. So fand SCHILDER in sieben von vierzehn TBC-Fällen mit sek. A. Amyloid in der Haut.

SELIKOFF und ROBITSEK berichten, daß sie bei Gingivalbiopsien an Amyloidkranken (TBC) in 47 Fällen bei makroskopisch normaler Gingiva 14-mal Amyloid in der Schleimhaut nachweisen konnten.

Als Praedilektionsorte für Amyloidablagerung in der Haut bei sek. A. bezeichnet SCHILDER die Achselhöhlen und die Kopfhaut.

Histologie (nach SCHILDER u. GANS):
Die Amyloidablagerungen beschränken sich im allgemeinen auf den Paillarkörper und die obere Cutis.
Im Stratum papillare liegt das A. dicht unterhalb des Epithels und ist von diesem durch einen charakteristischen, schmalen Grenzstreifen getrennt. Es findet sich hier oft in mehr oder weniger großen Hohlräumen, die endothelartig von zusammengepressten Gewebselementen ausgekleidet sind. Manchmal sind im Lumen dieser Hohlräume auch noch Erythrocyten anzutreffen (KÖNIGSTEIN). Gelegentlich liegt das A. aber auch frei im Gewebe und berührt eventuell sogar mit einzelnen Körnern das Epithel. Hierbei ist dann der Papillarkörper verstrichen, die Epidermis abgeflacht und verdünnt.

In den unteren Coriumschichten und in der Subcutis findet sich das A. wesentlich spärlicher. Es liegt teils in Gefäßnähe, teils frei im Bindegewebe und umgibt oft ringförmig subcutane Fettzellen.
Auffallend ist noch die konstante Beziehung zum elastischen Gewebe (SCHILDER). So ist das A. besonders zwischen dem Epithel der Haarbälge bzw. der Talgdrüsen und den daran anschließenden elastischen Fasern abgelagert. Die Schweiß- und Talgdrüsen sind so von einem mehr oder weniger dicken Amyloidmantel umgeben, in dem sich Reste der elastischen Hülle finden. Die Bindegewebshülle, bzw. die Muskelschicht der Schweißdrüsen ist dabei abgedrängt. Die sezernierenden Epithelien sind aber meist unverändert.
Entzündungserscheinungen fehlen.

Laboratoriumsbefunde:
Es besteht eine Hyperglobulinämie.
LEZGUS fand bei 3 Fällen von sek. syst. Amyloidose die Gamma-Globuline auf das 2, 5-fache erhöht und das Gesamtcholesterin etwas vermindert.
Auch Alpha-Globulinvermehrung wird berichtet (JOHANSSON).
Diese Befunde sind jedoch auch von einer eventuellen Nephrose abhängig!

Aetiologie:
Als Grundkrankheiten sollen hier definitionsgemäß nur schwere, zur Kachexie führende Erkrankungen genannt werden, die mit starkem Gewebszerfall einhergehen.
ROSEN nennt hier besonders TBC, Osteomyelitis, Aktinomykose Pyelonephritis, Lungenabszesse, Bronchiektasien, Lungen- und Magen-Ca, ausgedehnte Verbrennungen (ULLMANN), chron. Empyem, Malaria, Lepra, Colitis ulcerosa chronica, Enteritiden. MIESCHER sah eine sek. A. von Leber und Milz nach einer schweren Epidermolysis bullosa vegetans und empfiehlt bei dieser Erkrankung und bei Pemphigus auf Amyloid zu achten.

Zweifellos ist die Zahl der Fälle von sek. syst. A. durch die Anwendung von Antibiotika und die Fortschritte der Chirurgie stark gesunken (ROSENBLATT). Auch in der Reihenfolge der Häufigkeit, in der die einzelnen Krankheiten zur sek. syst. A. führen, haben sich dadurch Verschiebungen ergeben. So werden z.B. Fälle von Amyloidose nach Syphilis im Gegensatz zu früher heute kaum mehr beschrieben.
Die Tuberkulose hingegen hat ihre Vorrangstellung in der Aetiologie der sek. gen. A. behauptet. ROSENBLATT fand im Sektionsgut des Montefiorehospitals für Chronische Krankheiten, New York, folgende Amyloidquoten:

bei 1276 Fällen ohne TBC	1, 2 %
bei 451 TBC-Fällen	24, 4 %
bei TBC-Fällen mit Empyem, Fisteln usw.	35, 2 %

Vorkommen:
Nach REIMANN befällt die sekundäre Amyloidose hauptsächlich junge Menschen (young adults).
Der Altersgipfel liegt nach EISEN zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr (s.a. Kap. B)
Nach HÄRTTER sollen Männer häufiger als Frauen erkrankt sein.

Verlauf und Prognose:
Die sek. allg. A. tritt meist ein bis zwei Jahre nach Beginn der Grundkrankheit klinisch in Erscheinung (ROSENBLATT). Sie entwickelt sich dabei relativ rasch.
Der weitere Verlauf der Erkrankung ist natürlich von der Grundkrankheit bzw. der Amyloidose der inneren Organe bestimmt. Es ginge über den Rahmen dieser Arbeit hinaus, alle Formen und Komplikationen dieser Erkrankung zu schildern, zumal diese Gruppe in dermatologischer Hinsicht ja ziemlich bedeutungslos ist. Lediglich die Amyloidnephrose sei als besondere Komplikation erwähnt.
Die Prognose ist, soweit sie speziell das Amyloid anbelangt, mit dem Problem der Amyloidresorption verknüpft und soll im entsprechenden Kapitel erörtert werden.
Nach HIGGINS sollen 82 % der Patienten nicht länger als ein Jahr nach Auftreten der Symptome leben. REIMANN (zit. n. SPECKS) gibt den Erkrankten eine durchschnittliche Lebenserwartung von 1-2 Jahren nach Bekanntwerden.

Die Diagnose stützt sich u. a. auf den positiven Ausfall der Bennholdschen Probe. D .neben werden auch bioptische Methoden, z.B. Leberpunktion und Hautbiopsien angewandt. GORLIN u. GOTTSEGEN ziehen ebenso wie SELIKOFF u. ROBITSEK Gingivalbiopsien als sicherere und ungefährlichere Methode vor.

Differentialdiagnostisch ist für den Dermatologen besonders die Abgrenzung gegenüber der zweiten Form systematisierter Amyloidosen interessant, die im nächsten Kapitel besprochen werden soll.

B. Primäre systematisierte, atypische Amyloidose (Paramyloidose)

An den Anfang dieses Kapitels sei eine Gegenüberstellung der Häufigkeit des Organbefalles bei sekundärer Amyloidose (A) und primärer Amyloidose (B) gestellt.

TABELLE 1

Organbefallshäufigkeit in %
bei

	A		B		
	sek. Amyloidose		prim. Amyloidose		
Autor	DAHLIN	ROSENBLATT	EISEN	THINGSTAD	DAHLIN
Zahl der Autopsien	30		48	54	8
Herz	43	0,9	85	85	100
Zunge	-	0,9	57	44	-
Magen-Darmtr.	55	4	52	61	100
Lunge	10	-	37	-	89
Skelettmusk.	0	-	41	35	71
Haut	-	-	24	25	-
Lymphknoten	68	-	37	17	62
Thyreoidea	59	-	22	24	88
Pankreas	63	8	4	-	75
Nebenniere	93	41	22	-	72
Niere	93	72	26	39	75
Leber	87	63	17	39	62
Milz	100	89	24	37	100

Diese Gegenüberstellung rechtfertigt durch den überwiegenden Befall von Herz, Zunge, Magendarmtrakt, Muskulatur und Haut einerseits und Milz, Leber, Niere, Nebenniere andererseits im Sinne der Kriterien 1 und 2 von LUBARSCH die Trennung der beiden Amyloidoseformen. Sie zeigt aber auch, daß gelegentlich ein nicht dem jeweiligen Typus entsprechender Organbefall vorliegen kann. "Es gibt primäre Amyloidoseformen mit dem Verteilungsbild der sekundären und umgekehrt (JACKSON u. SLAVIN 1954)".

So sei auch nochmals auf die Häufigkeit klinisch nicht in Erscheinung tretender Amyloidablagerungen in der Haut bei sek. typ. A. hingewiesen.

REIMANN vermutet in diesem Zusammenhang, daß sich die Prozentzahlen noch weiter angleichen würden, wenn bei der Sektion auch außerhalb des Typus liegende Organe auf Amyloid untersucht würden.

Es gibt also zweifellos fließende Übergänge zwischen beiden Gruppen. Die Unterscheidung sollte daher weniger auf die Lokalisation der Ablagerungen (LUBARSCH) gestützt werden, als - gerade vom dermatologischen Standpunkt aus - auf das klinische Bild. (Inwieweit pathogenetische Tatsachen eine Trennung nahelegen, soll an entsprechender Stelle erörtert werden).

Die allgemeinen klinischen Symptome der prim. syst. A. lassen sich aus dem Organbefall ableiten. Hier sollen kurz die diagnostisch wichtigsten Leitsymptome besprochen werden, da sie neben den später ausführlich zu schildernden Hautsymptomen für die Diagnose ausschlaggebend sind.
Die im folgenden angegebenen Häufigkeitszahlen wurden von EISEN an 48 Patienten ermittelt.

Amyloidablagerungen in der Herzmuskulatur führen zu einer fortschreitenden, therapieresistenten Herzinsuffizienz (HAEMMERLI).
Im EKG ist der QRS Komplex plump, ST und T können ebenfalls verändert sein. Die Überleitungszeit ist häufig verlängert (LINDSAY, DAHLIN, EDWARD, JONES u. FRAZIER).
Als Folge dieser Herzinsuffizienz bzw. der Lungenablagerungen (CORNELIUS) treten im großen und kleinen Kreislauf Stauungserscheinungen auf (54 %). Sie führen ihrerseits zu Dyspnoe (48 %), Oedemen (46 %) Hydrothorax (25 %) und Ascites (21 %).
Die Muskulatur ist nach HAEMMERLI immer befallen. Neben Bewegungsstörungen und Adynamie werden als subjektives Symptom - wohl im Verein mit Amyloidablagerungen in den Gelenken - Schmerzen in den Extremitäten angegeben.
Der Befall des Gastrointestinaltrakts liefert ebenfalls eine Reihe wichtiger Symptome:
Die Infiltration der Zunge (42 %) führt nach RUKAVINA in 21,4 % der Fälle zu einer progredienten Makroglossie. GERSTEL spricht von "Markoglossia amyloides diffusa".

Eine Makroglossie kann allerdings auch durch lokale Amyloidablagerung (C) hervorgerufen werden (GATE, PICKL).

Dadurch kommt es gelegentlich auch zu Stellungsanomalien der Zähne (JADASSOHN-PAILLARD). Es fällt die Sprachstörung auf (33 %). Häufig ist auch die Mund- und Rachenschleimhaut bis zum Kehlkopf, ja sogar bis zum Oesophagus verhärtet (SPRAFKE).
Heiserkeit (Fall von Becker mit Einbeziehung der Aryknorpel) und Dysphagie sind die unmittelbaren Folgen (25 %).
Die Ablagerungen im Magen-Darmtrakt führen zur Obstipation (Amyloidinfiltration der glatten Muskulatur!), Meteorismus und Schmerzen im Abdomen (13 %). Aber auch Durchfälle wurden beschrieben (BECKMANN, KATARJIAN u. a.) und von einigen Autoren durch Amyloidablagerung in vegetativen Ganglien zu erklären versucht.

Durch die Einlagerung von A. in Gefäßwände erklärt man sich eine erhöhte Gefäßwandfragilität, die, neben anderen Faktoren, zu Blutungssymptomen führt. So treten gelegentlich Blutstühle (STEINHAUS, SPECKS), Haematemesis (6 %), stärkere Haematurien (2 %) und Epistaxis (6 %) auf.

Bei dieser Art des Blutungsübels sind Thrombocytenzahl, Thrombinwerte, Gerinnungszeit usw. natürlich normal. Der Gerinnungsprozess ist in keiner Phase gestört. Gerade daraus resultiert aber auch die große praktische Bedeutung. SPECKS berichtet über einen Fall, in dem nach Zahnextraktion tagelange, praktisch therapieresistente Blutungen auftraten.

Von wesentlich größerer diagnostischer Bedeutung sind jedoch die anschliessend zu besprechenden Hautblutungen.

Es können hier nicht alle anderen beobachteten Symptome, wie z.B. von seiten des Nervensystems oder Störungen der Sexualfunktion u.a.m., besprochen werden. Ich verweise hier besonders auf die Arbeiten von KRÜCKE und SPECKS.

Es soll aber nochmals ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß wegen der großen Variabilität der Ablagerungsorte keineswegs alle der genannten Leitsymptome aufzutreten brauchen, und daß selbst häufige Symptome im Einzelfall fehlen können. Das gilt auch für die

Hautsymptome

von denen als erstes die Hautblutungen erwähnt werden sollen. Diese treten als petechiale, flohstichartige Blutungen auf (SYMMERS). Es kann sich aber auch um hirsekorn- bis linsengroße Blutungsherde handeln, die teils im Hautniveau, teils etwas erhaben beobachtet wurden. Streifen und linienförmige Ekchymosen wurden ebenfalls beschrieben. Diese Erscheinungen von Purpura werden von HIGGINS mit 15 %, von EISEN mit 21 % Häufigkeit angegeben. MICHELSON und LYNCH sahen z.B. einen Fall ohne Purpura.

Seit einer ersten Beobachtung von STEINHAUS 1902 berichteten besonders DAHLIN, MOSCHKOWITZ, LUBARSCH, STRAUSS, KÖNIGSTEIN, PEARSON, PARKER, GOLTZ, LE COULANT, PROPP und ENGEL über derartige Purpurafälle. Aus ihren Veröffentlichungen geht hervor, daß die ersten Haemorrhagien im Gesicht, speziell im Unterlid (in einem Fall von ENGEL brillenhaematomartig in der ganzen Augengegend) lokalisiert sind.

Das ist differentialdiagnostisch wichtig gegenüber der Purpura Schönlein-Hennoch, die besonders an den unteren Extremitäten auftritt. Die Purpura bei Makroglobulinaemie Waldenström zeigt sich fast ausschließlich auf Schleimhäuten. Aber auch bei der "Amyloidpurpura" ist die Mundschleimhaut häufig miteinbezogen (PROPP, ENGEL). ENGEL gibt an, daß die Blutungen in die Mundschleimhaut vor Beginn der Amyloidablagerungen aufträten. Es würde sich damit bei der Mundschleimhautpurpura um ein wichtiges Frühsymptom handeln.

Insbesondere petechiale Blutungsherde blassen oft ab, rezidivieren aber meist. HELLIER beobachtete eine Patientin, bei der Petechien unter den Brüsten, in der Achselhöhle und in der Schambeinfuge nicht nur zum Teil persistierten, sondern sich zu stecknadelkopfgroßen Papeln entwickelten. In der Schambeinfuge wurden sie noch wesentlich größer und traten zu papillomatösen Gebilden zusammen.

Während die ersten Veränderungen weich, transluzent, fast blasenähnlich waren, fühlten sich die letzteren fleischig, myxomartig an. Das Aussehen zeigte von wachsgelb bis dunkelpurpurrot alle Farbschattierungen.
Über die Pathogenese der Purpura wurden mehrere Theorien aufgestellt. Erwähnt wurde schon die "anatomisch-mechanische" Theorie, die die Blutung auf eine Gefäßfragilität infolge amyloider Infiltration der Gefäßwände zurückführt. Dafür sprechen der positive Rumpel-Leede Test sowie die Blutung nach geringen Traumen, im Fall ENGEL schon beim Abtrocken mit dem Handtuch. Doch läßt sich die erwähnte Blutungsneigung der Mundschleimhaut vor der Ablagerung des Amyloids auf diese Weise nicht erklären.
GOTTRON fand bei seinen Patienten häufig eine Hypertonie und nimmt Blutdruckveränderungen und Änderungen der terminalen Strombahn als Ursache für die Blutaustritte an.
Als dritte, "eiweißkolloidchemische" Theorie sei schließlich noch die Ansicht von Waldenström angeführt. Er nimmt an, daß die Gefäßintima bei Störungen im Serumeiweißspiegel (vergl. Makroglobulinaemie Waldenström bei Purpura hyperglobulinaemica Waldenström) nicht mehr richtig abdichten könne. Es ist nach WALDENSTRÖM letztlich eine Dys- oder Paraproteinaemie der Grund für die Erydiapedese.

Ein weiteres Hautsymptom ist die sogenannte traumatische Blasenbildung (GOTTRON). Es treten an Fingern, Zunge, Lippen (NÖDL) usw. schon bei geringer mechanischer Beanspruchung Blutblasen auf. Nach NÖDL soll die Bildung von Blasen verschiedener Größe ebenfalls als Frühsymptom zu werten sein. Er glaubt, daß MARCHIONINI diese Erscheinung als "Epidermolysis bullosa non hereditaria" bei einer lokalen Hautamyloidose schon beschrieben habe.

Die Amyloidablagerungen in der Haut verursachen im wesentlichen drei verschiedene klinische Erscheinungsbilder:

B 1) Kleine Knötchen und Papeln

Die Gebilde sind stecknadelkopf- bis bohnengroß, rundlich, oval oder polycyclisch begrenzt.
Die derben Knötchen weisen eine auffallende Transparenz und opalen Glanz auf. Sie können, wie Perlen glitzernd, auf der Haut sitzen. Es ist oft nicht zu entscheiden, ob es sich um Knötchen oder Bläschen handelt, zumal sich beim Anstechen gelegentlich auch eine geringe Serummenge entleert (KÖNIGSTEIN).
Die Knötchen stehen teils einzeln, regellos zerstreut, teils gruppenförmig zu größeren Herden zusammengeschlossen.
Ausgesprochene Prädilektionsorte lassen sich dabei nicht finden. Auffallend ist aber, daß das Exanthem oft symmetrisch auftritt.

Eindrucksvolle Bilder und Beschreibungen finden sich in KÖNIGSTEIN's Handbuchartikel, auf den hier verwiesen wird.

Das gilt auch für die histologischen Details. Es sei lediglich erwähnt, daß der Vorwölbung eines Knötchens nicht unbedingt - wie es die Regel ist - ein abgegrenztes Amyloiddepot unter der Epidermis zu entsprechen braucht. Gelegentlich ist Amyloid nur zusammenhängend in tieferen Cutisabschnitten abgelagert und das darüberliegende Knötchen ist somit als Gewebsreaktion zu deuten. Im übrigen findet sich bei allen Formen der Paramyloidose eine erhebliche Ablagerung in den obersten Cutisschichten, doch sind meist auch die übrigen Hautschichten in geringerem Maße befallen.
Die Epidermis ist nicht nur über inselartigen Amyloiddepots hochgradig verdünnt, sondern auch an "normalen" Hautstellen. Das spricht dafür, daß die Atrophie nicht ausschließlich auf die Druckwirkung der Amyloidmassen zurückzuführen ist, sondern auch auf Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.
Riesenzellen kommen gelegentlich vor (GANS u. STEIGLEDER, APITZ).
Sonst entsprechen die Befunde weitgehend den unter A) bei der sekundären Amyloidose geschilderten.

GRACIANSKY bezeichnet die Papeln als dysmetabolisch und faßt sie als gemeinsames Symptom aller dysmetabolischen Dermatosen auf.

Neben den von KÖNIGSTEIN im Jadassohnhandbuch beschriebenen Fällen wurde diese Art von Hauteffloreszenzen auch noch von BOSELINI, MICHELSON u. LYNCH, LEARY, MONTGOMMERY, GROENEWEGEN, LINSER, DEGOS, REIMANN e.al., NÖDL, WELLS, COULANT e.al., RUKAVINA e.al., sowie GRACIANSKY und anderen gesehen.

B 2) Platten- und strangförmige Infiltrate oder Knoten

Die Veränderungen weisen zum Teil beträchtliche Größe auf. BINKLEY beschreibt eine Patientin mit einem abgegrenzten "Amyloidtumor" von der Grösse einer Orange am linken Handgelenk und Knötchen (B1) am Rücken.
WOLFRAM sah ebenfalls streng lokalisierte Gebilde in der Genitoanalregion, die an Condylomata lata, Fibroepitheliome oder Pemphigus vegetans erinnerten, die aber von kleineren, disseminierten Knötchen umgeben waren.
Ein ähnliches Bild ist von GOTTRON beschrieben worden. FAGERBERG rechnet einen Fall mit drei tumorförmigen Amyloiddepots ebenfalls zur prim. syst. A..

Die Effloreszenzen sind aber nicht nur umschrieben angeordnet, sondern können auch ganze Körperregionen einnehmen, wie z.B. in dem Fall von NEUNER, der kirsch- bis walnußgroße Knoten zusammen mit plattenförmigen Infiltraten und einzelnen Papeln an den unteren Extremitäten beobachten konnte.

MOLLOW u. LEBELL, MICHELSON u. LYNCH, TEXIER e.al., JOULIA e.al. und andere sahen ebenfalls hier einzuordnende Bilder.

Histologisch entsprechen dem klinischen Bild mächtige Amyloideinlagerungen, die bandförmig das ganze Corium einnehmen und eventuell in die Subcutis hinabreichen. Die Papillarschicht ist dabei häufig abgeflacht, die Epidermis verdünnt.

B 3) Diffuse Verdickungen

Hier sind zunächst die klassischen Fälle von GERSTEL, LUBARSCH und GOTTRON zu erwähnen. Durch die amyloide Infiltration werden ausgedehnte Hautregionen sklerodermieartig umgewandelt. GERSTEL schildert den Hautbefund als bretthart, LUBARSCH als lederartig. GOTTRON fiel die verhärtete, angespannte Haut durch ihren Glanz und ihre Glätte auf. Er bezeichnet diese Art von prim.syst. Amyloidose der Haut als Sklerodermia amyloidosum, während PICK den Ausdruck Pseudoskleroderma wählt.
COHEN, WADDINGTON und MILLIKEN beschreiben ähnliche Bilder.
Histologisch findet sich schollige Amyloidinfiltration der gesamten Cutis, wobei aber ballenförmige Amyloidanhäufungen zur Vorbuckelung der Epidermis führen. Die Epidermis selbst ist verdünnt. In der Unterhaut sind auch hier wieder die Gefäße amyloidinfiltriert und die Fettzellen ringförmig von A. umgeben.

Zusammen mit dem Befall der Muskulatur ergibt besonders dieser sklerodermieähnliche Hautbefund das klassische Bild der systematisierten Haut-Muskel-Amyloidose, einen Begriff, den LUBARSCH als Synonym für primäre systematisierte Amyloidose gebraucht.

Eine andere, diagnostisch bedeutsame Form wurde von MIESCHER 1945 unter der Bezeichnung
Pseudomyxoedema paramyloidosum veröffentlicht:
"Der Patient erweckte äußerlich den Eindruck eines Myxoedematösen.
Die gesamte Gesichtshaut und die Haut des Halses ist diffus verdickt, die Falten sind vergröbert, die Haut dazwischen springt wulstig vor. Die Lider sind geschwollen, die Lidspalten verengert, die Bulbi treten etwas vor, sind aber fast vollständig von den Lidern bedeckt. Der Gesichtsausdruck wirkt dadurch stumpf und fast blöde. Dieser Eindruck wird noch verstärkt durch eine Verdickung der Lippen und durch das ständige Offenhalten des Mundes. Das Oberflächenrelief der Haut ist vergröbert, die Follikelmündungen sind erweitert, die Farbe ist eigentümlich gelb wachsartig. Die Konsistenz der Haut ist erhöht, ohne ausgesprochen derb zu sein. Die Haut fühlt sich vielmehr teigig an, läßt aber keine Dellen eindrücken. Die Faltbarkeit ist eingeschränkt. Umschriebene knotenförmige Infiltrate sind nicht zu tasten.

Die pseudo-oedematöse Verdickung der Haut erstreckt sich auch auf Hals und behaarten Kopf. Sie bildet in der Scheitelregion eine Anzahl sagittal gestellter Wülste, die an Cutis verticis gyrata erinnern. Die Ohren sind verdickt und stehen weit ab. Die Haut am Hals erhält durch die Vergröberung und das leichte Vortreten der Hautfelder ein orangenschalenartiges Aussehen.
Die Haut des Rumpfes zeigt die bisher beschriebenen Veränderungen (Konsistenzvermehrung, verstärkte Felderung) nur ganz andeutungsweise, besonders in der Axillarregion, den seitlichen Thoraxpartien und im Gebiet des Abdomens. Am letzteren Ort ist die Hornschicht zigarettenpapierartig gefältelt. Der Bauch ist kugelig vorgewölbt, wie bei Ascites. Der Nabel ist verstrichen. Die Haut der Extremitäten und der Genitalregion ist normal.
Im Bereich der veränderten Partien ist die Haut auffallend trocken, was den myxoedematösen Eindruck noch verstärkt. Die Pigmentierung ist gering und nur im Bereich der Axillen stärker ausgeprägt. Die Behaarung ist bis auf eine leichte Glatzenbildung normal, auch Augenbrauen und Cilien sind vorhanden.

Mundhöhle:
Die Zunge ist in ihrer Gesamtheit verdickt, von plumpem Aussehen, die Mundhöhle fast vollständig ausfüllend. Sie kann nur unvollständig vorgestreckt werden. Die Oberfläche ist grauweißlich belegt, an den Seitenwänden durch Prominieren einzelner Papillen leicht gekörnt. Lippen- und Wangenschleimhaut sind diffus verdickt, von blasser, fahl rötlich-gelblicher Farbe. Die stark vergrößerte Unterlippe steht weit von der Zahnreihe ab. Im ganzen Bereich der Mundhöhle, vor allem an den Lippen, am Zungenrand und an der Zungenunterseite finden sich zahlreiche zerstreute Petechien und Ekchymosen ohne Schleimhautdefekt. Die Zähne sind vorhanden, in ordentlichem Zustand. Es besteht ein leichter Grad von Paradentose.
Die Konjunktivalschleimhaut ist dunkelrot, die Conjunctiva bulbi chemotisch, von Gefäßen durchsetzt und in den seitlichen Partien pannusartig verdickt. Die Tränendrüsen sind nicht palpabel.
Die Rektalbschleimhaut zeigt eine diffuse polsterartige Verdickung, welche sich mastdarmwärts fortsetzt.
Fast alle Speicheldrüsen (Parotis, Submaxillaris, Sublingualis) sind vergrößert, ihre Konsistenz vermehrt. Die beiden Submaxillardrüsen erscheinen dabei als derbe, pflaumengroße Tumoren.
Die Lymphdrüsenstationen sind frei.
Die Thyreoidea läßt sich durch die verdickte Haut hindurch nicht deutlich abtasten.

Innere Organe:
(Prof. Rohr): Zirkulationssystem: Mäßige Herzdilatation, schwerer Myokardschaden (dauernde Tachykardie, Puls auch in Ruhe 100-120), negatives T, schwere Hypotonie (85/60). Starke Ödeme. Leber kaum vergrößert. Milz nicht vergrößert. Die Magen-

darmpassage ergibt im Röntgenbild außerordentlich starke Faltenbildungen vor allem im Dünndarm, weniger ausgesprochen im Bereich des Magens und des Dickdarms. Das Kaliber der Dünndarmfalten erreicht oft dasjenige von Magenfalten. Die Faltung ist stark ausgeprägt, regelmäßig und gleicht dadurch einer Zahnstange. Die Innenfläche des Dünndarms erscheint stellenweise granuliert. Durchfälle.

Senkung 28/47, Blutbild o.B. Hämoglobin 60 %, rote 3 500 000, weiße 7 900. Urin: Eiweiß, Zucker negativ, Urobilin stark positiv, im Sediment einzelne rote und hyaline Zylinder. Nierenfunktion gestört: Hyposthenurie. Stuhl ergibt Zeichen von Resorptionsstörung (reichlich Fettsäuren und Muskelfasern). Benzidin negativ. Grundumsatz - 17 %.
Reststickstoff normal, Blutzucker 89, Harnsäure 5,7 - 6,0. Die Sternalpunktion ergibt eine auffallende Anreicherung von Plasmazellen (normale Form). Knochensystem röntgenologisch o.B..

Histologie:
(Exzisat aus der Stirnhaut):
Während die Hämalaun-Eosinfärbung außer einer eigenartigen Quellung und Homogenisierung des Gewebes vor allem in der subpapillären Schicht nichts Besonderes ergibt, treten die charakteristischen Veränderungen bei der Färbung nach van Gieson deutlich in Erscheinung: Zwischen den normalen, tiefrot gefärbten, kollagenen Fasern liegt - bald nur fleckförmig zerstreut, bald in kompakten Massen - eine leicht matt-gelb sich färbende homogene Masse. Durch die Einlagerung wird das kollagene Gewebe auseinandergedrängt, ohne dabei seine normalen färberischen Eigenschaften zu verlieren. Am kompaktesten ist die Einlagerung im Bereich der subpapillären Schicht, welche dadurch als breiter, gelblicher Streifen imponiert. Die zarten Bindegewebsfibrillen dieser Region sind nur bei starker Vergrößerung als feine, die gelbe Masse durchziehende Fasern zu erkennen. Einzig im Bereich der Epidermis-Kutisgrenze bilden sie einen schmalen, kompakten roten Streifen, welcher das Amyloid bis auf vereinzelte Stellen vollkommen von dem darüber liegenden Epithel trennt. Im Statum reticulare ist die Einlagerung ebenfalls beträchtlich, aber völlig regellos in ihrer Anordnung. In der Subkutis beschränkt sie sich auf die interlobären Septen. Die Fettzellen selbst sind nicht verändert. Zwei im Schnitt liegende große Venen zeigen eine besonders im Gebiet der Intima starke Durchsetzung mit gelben Massen, während die Adventitia fast vollkommen frei ist. Eine kleinkalibrige Arterie erweist sich als nicht beteiligt. Dasselbe ist der Fall bei mehreren großen quergetroffenen Nerven, deren Endo- und Perineurium rein rot gefärbt sind.

Das elastische Gewebe ist stellenweise auseinandergedrängt, im übrigen vollkommen normal. So ist auch der schmale, subepitheliale Bindegewebsstreifen von reichlich elastischen Fäserchen durchfilzt.

Die Anhangsorgane, Follikel-, Talg- und Schweißdrüsen sind normal, gegen die amyloiden Massen überall durch einen oft nur schmalen Streifen normal gefärbten kollagenen Gewebes abgetrennt. Entzündliche Veränderungen fehlen.

Die Jodreaktion fällt negativ aus, auch mit Kongorot ist nur eine schwache Rotfärbung zu erzielen. Bei älteren Präparaten fehlt die Rotfärbung vollkommen. Mit Methylviolett färben sich die amyloiden Massen intensiv mit blauer Farbe. Die charakteristische rote Metachromasie fehlt.

Im Verlauf der folgenden Monate tritt unter zunehmender Herzinsuffizienz am 28. August 1944 der Tod ein. Vor dem Exitus Leibschmerzen, besonders rechts unten, starker Druck auf der Brust und Atemnot.

Die Sektion ergibt, kurz zusammengefaßt, folgendes (Prof. v. Meyenburg): "Paramyloidose von Herz, Magendarmtrakt, Haut, Parotis, Submandibularis, Schilddrüse, Zunge, Mesenterium. Akute Blutungen in chronischen Stauungsorganen. Stauungsergüsse rechts 1 200 ccm, links 300 ccm. Pericarderguss 300 ccm. Trübe Schwellung der Nieren, Schwellung und Verfettung der mesenterialen Lymphknoten. Hydrocele testis links". -------

Auch die Mundschleimhaut kann neben den schon erwähnten Haemorrhagien charakteristische Symptome aufweisen:

1. Papulöse Effloreszenzen, weiß oder gelblich, teilweise sogar von erheblicher Größe und knollenförmig.
2. Kleine Plaques von glänzend weißlich durchscheinendem Charakter, teilweise atrophisch.
3. Generalisierter Schleimhautbefall. Die Schleimhaut sieht dann sklerodermieartig und atrophisch aus.

CAHN und REIMANN fanden bei ihren Patienten eine zunehmende Xerostomie, wohl wegen des Befalls der Speicheldrüsen (KRÜCKE).

In der Mundregion fallen diffuse oder knotige Verdickungen der Lippen auf. Es entsteht eine Makrocheilie mit einer Vergrößerung der Lippen auf das Doppelte.

NÖDL weist darauf hin, daß der Beginn der Amyloidose in einem rhombischen Feld, dessen Spitze das Kinn umfaßt und dessen obere Seitenkanten den Nasolabialfalten entsprechen, charakteristisch und als Frühsymptom zu werten ist.

Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß die geschilderten Hautsymptome meist in unregelmäßiger Kombination vorliegen. Das gilt speziell auch für die drei Gruppen von Hauteffloreszenzen (B 1, B 2, B 3) die, wie der Fall von GOTTRON beweist, gleichzeitig bei einem Patienten auftreten können.

GOTTRON hat die

Amyloidablagerung in der Haut
Purpura
Traumatische Blasenbildung

in der nach ihm benannten Symptomtrias für Hautstoffwechselerkrankungen zusammengefaßt.

SPECKS möchte der Gottron-trias noch das Symptom Pigmentveränderungen hinzugefügt wissen.

Eine auffällig grau-bräunliche Verfärbung der Haut an Gesicht, Hals, Brust und Genitoanalregion wird von ENGEL, LE COULANT, PROPP, GOLTZ, LUBARSCH und KÖNIGSTEIN bei prim. syst. A. erwähnt. Als Ursache vermutet SPECKS aufgrund der Ähnlichkeit mit M. Addison (Ostertag, Verse) eine Funktionsstörung der Nebenniere durch das Amyloid.

Laborsymptome:
Auch hier läßt sich, ähnlich wie bei der sek. allg. A. eine Hyperglobulinaemie feststellen. FAGERBERG fand eine Erhöhung der Gamma-Globuline, THINGSTAD der Alpha- und Beta-Globuline bei einer primären Amyloidose.

In Fällen, die mit Plasmocytom kombiniert sind, findet sich eine entsprechende Globulinvermehrung und im Urin der Bence-Jones'sche-Eiweißkörper. (Den Beziehungen von Plasmocytom und Amyloid ist im Kapitel Pathogenese ein eigener Abschnitt gewidmet).

Der Krankheitsbeginn ist meist schleichend, mit Appetitlosigkeit, Schluck- und Kaubeschwerden, leichter Ermüdbarkeit und allgemeiner Körperschwäche (KRÜCKE).

Die Krankheitsdauer wird recht unterschiedlich angegeben: Wenige Wochen bis 15 Jahre (COOLEY), 14 Jahre (KOLETSKY und STECHER), 32 Jahre (NOMLAND). Im Mittel schwankt die Krankheitsdauer zwischen 2 und 5 Jahren (KRÜCKE) und wird von SMITH mit durchschnittlich 2 1/2 Jahren angegeben. Sie ist damit länger als bei sek. allg. A. (HIGGINS und HIGGINS).

Die Prognose wird durch die therapierefraktäre Herzinsuffizienz - die häufigste Todesursache! - infaust.

Die Geschlechtsverteilung soll bei prim. A. nach EISEN etwa gleich sein.

Vorkommen:
WAHI und TANDEM berichten, daß die prim. A. bei Negern kaum bekannt sei

und in China und Indien noch seltener sein soll als in Europa. Die Veröffentlichungen der Weltliteratur stammen fast alle aus Europa und Nord-Amerika.

Erbliche Fälle von prim. A. konnten OSTERTAG, ANDRADE, KATARJIAN DE JONG und RUKAVINA e.al. beobachten. Es wird auf das Kapitel Erblichkeit verwiesen.

Das Alter der an prim. A. Erkrankten, soll zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr liegen (HIGGINS, ENSIGN, COULANT, CHAUSSEE und andere). Dabei war der jüngste Patient 17 Jahre alt (EPPINGER), der älteste 101 Jahre (JONES und FRAZIER).

Von Interesse sind folgende Darstellungen der Altershäufigkeit, die KRÜCKE veröffentlicht hat: (Siehe Abbildungen Seite 27)

In der Aetiologie dieser Erkrankung kommt dem multiplen Plasmocytom (M. Kahler) eine große Bedeutung zu.

Neben dem plasmocytären Myelom ist aber auch das lymphoide Myelom aetiologisch von Bedeutung. ELSCHNER, SAGHER, MANDEMA und andere sahen "primäres" Amyloid auch bei Makroglobulinaemie Waldenström (s.a. Alterskurven).

Langjährigen Kontakt mit Benzol konnten DEGOS und PERNOT bei ihren Patienten mit prim. syst. A. ermitteln. CELLI berichtet über Amyloidose der Mediastinaldrüsen bei chronischer Bleivergiftung.

Daneben wird besonders in der amerikanischen Literatur auf allergische Krankheiten , wie Rheuma, Urtikaria usw. in der Anamnese hingewiesen (RUKAVINA, STOEBER, TEILUM, UNGER, KOWALCYKOVA ua.).

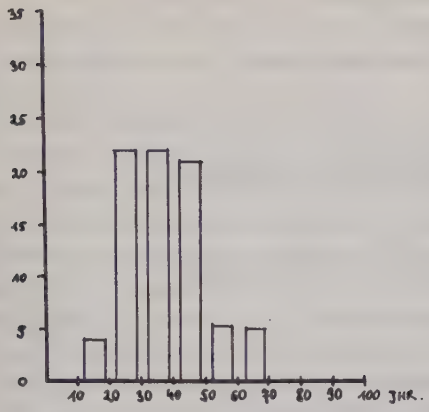
TEILUM fand in 17 von 28 Rheumafällen histologisch Amyloid, (klinisch war nur einmal eine Amyloidose festzustellen). Er schreibt: "Amyloid deposition can be considered a characteristic histological lesion in rheumatoid artrithis, and this is presumably one of the most frequent causes of amyloid formation in general"

Die Diagnose wurde zum erstenmal intra vitam von GOTTRON aus dem klinischen Symptomenkomplex gestellt.

Neben der GOTTRONTRIAS

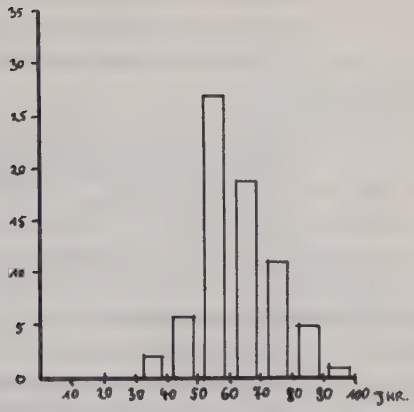
Amyloidablagerung in der Haut
Purpura
Traumatische Blasenbildung

geben PICK und GERSTEL eine weitere Trias an:



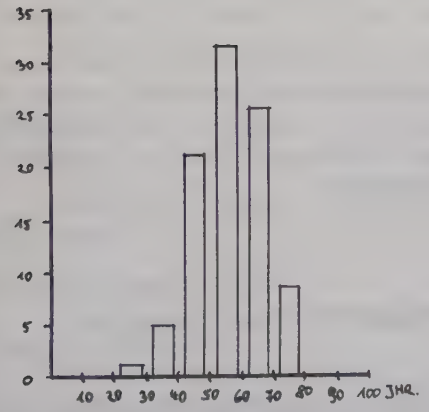
Altersverteilung der gen. sek.Amyloidose (HÄRTTER 1949)

Abb.1



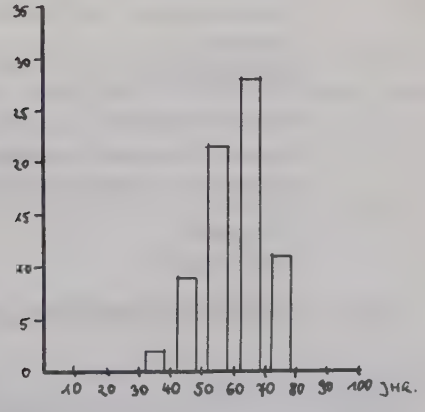
Altersverteilung der prim. Amyloidose(Paramyloidose) (KELLER 1955)

Abb.2



Altersverteilung des multiplen Myeloms (SNAPPER,TURNER,MOSCHKOWITZ 1955)

Abb.3



Altersverteilung der Makroglobulinaemie Waldenström (WALDENSTRÖM 1958)

Abb.4

1. Brettharte Infiltration der Haut
2. Versteifung der Muskulatur
3. Diffuse Schwellung und Starre der Zunge

SPRAFKE betont

Panzerartige Infiltration der Haut
Verhärtung der Mundschleimhaut bis zum Kehlkopf
(z.B. Fall RISTOW)
Makroglossie
Plasmocytom oder Plasmocytose des Knochenmarks

PARKES-WEBER bezeichneten

Makroglossie
Myotonische Starre der Muskulatur
Sklerodermie-ähnliche Hautveränderungen

als Lubarsch-Pick-Syndrom.

Wir wissen jedoch heute, daß diese Syndrome nur in einem kleinen Teil aller Fälle von prim. syst. A. beobachtet werden. Für die dermatologisch interessanten Vorkommen sind sie jedoch von Bedeutung.

Für die Differenzialdiagnose geben die veröffentlichten Fehldiagnosen wertvolle Hinweise:

Paralysis agitans sine agitatione
Dermatomyositis
Sklerodermie
Myotonie
Hyalinosis cutis

Purpura Werlhofii
Purpura Schönlein-Henoch
Stomatitis ulcerosa (Haemorrhagien!)

Zungen-Ca
Lues II und III

Xanthelasma (bei Papeln am Augenlid).

Besondere Fälle:

a) In neuerer Zeit wurde in der amerikanischen Literatur durch RUKAVINA, BLOCK und CURTIS über einen Fall von Urtikaria pigmentosa berichtet, bei dem auch Amyloid nachgewiesen werden konnte. Wegen der Bedeutung dieses Falles soll die Krankengeschichte hier auszugsweise wiedergegeben werden:

Ein 73-jähriger Bauer beklagte sich im Februar 1952 über eine mäßig jukkende Eruption an Brust, Abdomen und Extremitäten, die ca. 6 Wochen anhielt. Die anamnestischen Angaben erstrecken sich auf "Rheumatismus", Asthma, Heufieber seit dem Alter von 30 Jahren, leichte Ermüdbarkeit seit einigen Monaten, sowie eine Diarrhoe von 1-monatiger Dauer. 1944 Prostatektomie. Die Haut war atrophisch, trocken und von geringem Turgor. Eine fast universelle, disseminierte, purpurn-rötliche makulopapulöse Eruption fiel auf. Einzelne der Gebilde hatten eine oberflächliche Kruste. Die Größe variierte von 2-4 mm Durchmesser. Bei starkem Streichen erschien eine Urtika mit rotem Hof. Am Abdomen ausschließlich Purpuraeffloreszenzen, jedoch keine Ekchymosen. An den Schultern eigentümliche, zahlreiche, reiskornartige, subcutane Knötchen, offensichtlich mit den Fascien in Verbindung stehend. Keine Befunde an Ohr, Nase und Rachen. Die Zunge war nicht vergrößert. In der linken Supraclaviculargegend eine kleine, feste, unverschiebliche Masse, die für einen Lymphknoten gehalten wurde. Ähnliche Gebilde fanden sich in beiden Achselhöhlen. Dazu ein derbes, eiförmiges, unbewegliches Gebilde über der dritten Rippe links hinten. Ein ähnliches, weicheres Gebilde in der linken Scapularregion. Abdomen; Milz und Leber leicht vergrößert. Neurologisch eine beidseitige Abschwächung der Tiefenreflexe an den oberen und unteren Extremitäten.

D.D.: Urtikaria pigmentosa, Lymphoblastom, Carcinomatosis, Arzneimittelallergie, Gicht.

Im Blutbild auffallend: 47 % atyp. Monocyten

Biopsie einer makulo-papulösen Hautpartie:

Mastzelleninfiltrate im Strat. papillare und subpapilar. Kein Amyloid.

Während ambulanter Behandlung März bis Juni 1952 ein starker Pruritus an den oberen Extremitäten und wiederholte, kurze, nicht blutige Durchfälle, Magenschmerzen, Schwächegefühl, Appetitmangel. An den Armen und am rechten Bein infiltrierte, rötliche, plaqueähnliche Läsionen.

Blutbefunde: Anämie (8,5 - 9,9 Hb), Leukopenie (4 700) und Monocytose (29 - 47 %).

2. Untersuchung Juli 1952:

Anhaltende Schmerzen im Epigastrium, Appetitmangel, generalisierter Pruritus, Durchfälle.

Hautbefund: An Rippen, Schlüsselbein, Kreuzbein und Händen verschieden große (1-5 cm), farblose Hautknoten, dazwischen subcutane Knötchen.

Histologisch handelte es sich um ungeordnetes kollagenes Gewebe mit Verkalkungstendenz. Spezialfärbungen ergaben amyloidähnliche Reaktion (Metachromasie). Ein intradermaler Kongorottest verlief positiv.

In der Folgezeit allmähliche Entwicklung von Ascites und Oedemen an Unterschenkeln und am Hoden.

3. Untersuchung:

Wasserretention, Ekchymosen und ein Fehlen der vorher beobachteten Urtikarisation der makulo-papulösen Effloreszenzen beim Streichen.

4. Untersuchung:

Zunehmende Flüssigkeitsretention mit Atembehinderung. Brennen und Jukken von Gesicht und Kopfhaut. Schmerzen in den unteren Extremitäten. Wiederholtes Nasenbluten, Erbrechen. Ausgedehnte Erhebungen an Schulterblättern, Clavicula, Hals und Ellenbogen. Die makulo-papulöse Eruption zeigte weitgehend Purpura. Ausgedehnte Haematome am rechten Arm und an der linken Brust. Leber und Milz weiter vergrößert.

Laborbefunde: Verlängerte Blutungszeit (25 Min.) Prothrombinzeit erniedrigt. BENNHOLD negativ (!) EKG: kleiner QRS-Komplex.

5. Untersuchung:

Nicht mehr zu beherrschende Wasserretention, Schwäche, starke Leibschmerzen, fortschreitende Obstipation mit Erbrechen. Eine universelle Gewebszerstörung fiel auf. In der Hals- und Axillarregion kleine derbe L.K. tastbar. Blutdruck normal. Gesamtserumprotein auf 7 % gesunken. Die Biopsie des rechten inguinalen L.K. ergab Amyloid in Gefäßwänden und im Fettgewebe.

Im März 1953, 16 Monate nach dem Beginn der Krankheit, stark der Patient zuhause im Schlaf.

Autoptisch fand sich Amyloid im Bindegewebe der Lunge neben der Pleura und in den Septen, in der Schilddrüse, in L.K., Harnblase, im oberen Drittel der Oesophagusschleimhaut und - muskularis, im Zwerchfell, in der Submukosa von Jejunum, Duodenum und Magen, in den Nebennieren, nicht aber in Leber, Milz und Pankreas.

In der Haut fand sich Amyloid in den Gefäßwänden von Corium und Subcutis.

Weiteres im Kapitel Pathogenese.

b) BABER sah bei einem Fall von primärer systematisierter Amyloidose ekzematöse Hauterscheinungen und rosa Streifen zwischen Fingern und Zehen.

c) HIGGINS fand bei der Untersuchung eines jungen Mannes eine Leber- und Milzvergrößerung durch Amyloid-Infiltration. Diese Lokalisation und das Alter sprechen für eine sek. A.. Andererseits besteht keine TBC oder ähn-

liche chronische Erkrankung. Es trat frühzeitig Makroglossie auf. Zusammen mit dem atypischen Ausfall der Kongorotfärbung an histologischen Schnitten würde das eher eine Einordnung in die Gruppe der prim. A. nahelegen.

Der Autor stellt fest, daß eine exakte Einordnung dieses Falles nicht möglich ist, weil sich die beiden Typen von generalisierter Amyloidose histologisch nicht genügend unterscheiden.

d) HURRIEZ konnte 1956 eine isolierte Makroglossie mit einem klinisch-latenten Plasmocytom beobachten. Es handelte sich um eine 70-jährige Patientin, deren Anamnese nichts einschlägiges enthielt.

Die Zunge war vergrößert, glatt, mit Atrophie der Papillen.
Der Serumbefund: Alb. 48 %
Glob. 52 % Alpha$_1$ 6,4 %
Alpha$_2$ 12,2 % !!
Beta 15,4 % !!
Gamma 18 %

Es liegt also eine Erhöhung von Alpha$_2$ und Beta vor.
Die BENNHOLD'sche Probe war negativ (30 %).

Eine Markaspiration ergab 4 % Plasmoblasten und 37 % Plasmocyten.

Röntgenologisch fiel eine Osteoporose an Femur und Humerus auf, doch ließ sich kein Bence-Jones-Eiweiß im Urin nachweisen.

Eine Leberpunktion ergab keine besonderen Veränderungen, es konnte kein Amyloid nachgewiesen werden.

Das EKG sprach für eine Myodegeneratio cordis.

Eine Pleuritis besserte sich auf Antibiotikagaben hin, ohne daß sich die übrigen Befunde speziell die Makroglossie, verändert hätten.

e) MEDEIROS berichtet von einer 58-jährigen Frau (10 gesunde Kinder, 2 Aborte, Kinderkrankheiten und Malaria), die seit 3 Jahren an starkem Hautjucken leidet, an das sich allmählich Hautveränderungen anschlossen. Fast der gesamte Körper ist mit lichenifizierten Stellen bedeckt, teilweise sieht man herdförmig angeordnete, amyloide Papeln, sonst bietet die Haut einen buntfarbigen Anblick. Innerlich konnte nichts pathologisches eruiert werden. Lediglich der Cholesterinspiegel war erhöht (266 mg%). Die BENNHOLD'sche Probe ist negativ.

Es liegt hier ein universeller Befall der Haut vor, ohne nachweisbare Beteiligung innerer Organe. MEDEIROS sieht in dem Fall eine Zwischenform zwischen allgemeiner Amyloidose und den anschließend zu besprechenden lokalen Amyloidosen der Haut.

Nach KÖNIGSTEIN wäre der Fall von MEDEIROS allerdings in die Gruppe der lokalen Amyloidosen der Haut einzuordnen. KÖNIGSTEIN definiert nämlich folgendermaßen:
"Wir verstehen unter lokaler Amyloidose die Infiltration der Haut in beliebiger Ausdehnung und erfassen mit dieser Bezeichnung sowohl umschriebene Einlagerungen, wie exanthematische Aussaaten unter der Voraussetzung, daß die Amyloidose ausschließlich die Haut befällt."

C. Primäre lokalisierte Amyloidosen der Haut

1. Tumorförmige Amyloidosen

Der Ausdruck "Amyloidtumor" sollte m.E. vermieden werden. Er ließe, zumindest im landläufigen Sprachgebrauch, an eine Geschwulst denken. Die Auftreibungen bestehen aber im wesentlichen nur durch die Ablagerung der Amyloidsubstanz und nicht durch örtliches Gewebswachstum.

Wie an allen Organen, so können auch an Haut und Schleimhäuten solitäre oder multiple Amyloidablagerungen auftreten. Sehr häufig findet man sie an den Conjunktiven, an den Schleimhäuten von Respirations- und Urogenitaltrakt. Aber auch an der Haut und an den sichtbaren Schleimhäuten ist bereits eine Reihe von derartigen primär lokalisierten Amyloidosen beschrieben worden.

In der mir zugänglichen Literatur wurden meist Veränderungen des Gesichtes, aber fast ebenso oft auch der Extremitäten beschrieben.
SCHUERMANN fand aus Berichten über lokalisierte Amyloidosen der Mundschleimhaut eine abnehmende Befallshäufigkeit in nachstehender Reihenfolge: Rachen, Tonsillen, Gaumenbögen, Zunge, weicher Gaumen, harter Gaumen, Wange, Zahnfleisch, Lippen, Uvula.
Es scheint mir aber bei der relativ spärlichen Kasuistik unangebracht, diesen Feststellungen besondere Praedilektionsorte entnehmen zu wollen. Das Gesicht wird in der Statistik immer einen bevorzugten Platz einnehmen, weil hier jede Veränderung schon aus kosmetischen Gründen als störend empfunden wird.
Damit ist auch schon angedeutet, daß die primären lokalisierten A. der Haut die Patienten meist nur kosmetisch stören, aber sonst keinerlei Beschwerden auslösen.
Anfänglichen hartnäckigen Juckreiz beschrieb nur DIMITRESCU in einem in seiner Zuordnung zu dieser Gruppe allerdings nicht ganz klaren Fall.

Das morphologische Bild der Hautveränderungen ist recht variabel. Es reicht von glatten, flach prominierenden Auftreibungen (z.B. Fall I MATRAS) über gelappte Knoten (z.B. HOLTZMANN u. SKEER) bis zu ausgedehnten, furchendurchzogenen Platten, die der Gehirnoberfläche ähneln (BIZZOZERO u. MIDANA).

Auch die Größe kann erheblich schwanken. Es sind kirschkerngroße Knoten beschrieben, HARAHAP, PAMENAN u. MERTODIDJOJO erwähnen aber auch einen faustgroßen "Tumor" auf dem Fußrücken eines Javaners, und Darwis sah eine 35 cm lange, strangförmige Veränderung am Bein seines Patienten.
Die Konsistenz ist durchwegs derb, die Farbe wird meist mit gelblich-braun beschrieben. Hervorzuheben ist auch die transparente Beschaffenheit der Auftreibungen, die bei Diaskopie besonders deutlich wird.
Gelegentlich findet man auch Teleangiektasien auf den Herden (HOLTZMANN).

Histologisch fällt die auf 3-4 Zellreihen verdünnte Epidermis auf.
Das ganze Corium ist von schollen- und walzenförmigen Amyloidmassen durchsetzt. Das elastische Gewebe ist nicht nur verdrängt, sondern zum Teil auch zerstört.
Schweiß- und Talgdrüsen sind ebenso wie die Gefäße von Amyloidmänteln umgeben.
Im Stratum basale ist das melanotische Pigment häufig vermehrt.
Der Papillarkörper ist in den meisten Fällen verstrichen, er kann aber auch erhalten bleiben, wie z.B. in dem von RÖCKL veröffentlichten Fall.
Zu erwähnen ist noch besonders, daß sich im mikroskopischen Bild inselartige, perivaskuläre Infiltrate von Rund- und Plasmazellen erkennen lassen.

Laboratoriumsuntersuchungen wurden, vermutlich aus aetiopathogenetischen Erwägungen heraus, nur selten angestellt. Die betreffenden Angaben in der Literatur sind zu spärlich und zu uneinheitlich, als daß man sie zusammenfassend vergleichen könnte.
Auch über die Alters- und Geschlechtsverteilung können bei der geringen Anzahl der Fälle noch keine Aussagen gemacht werden.

Angaben über die bisherigen Patienten sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Autor	Alter	Geschl.	Kurze Beschreibung, Lokalisation	BKS	Alb.	Glob.
BIZZOZERO	50	w	Cerebriform durchfurchte Platten an Stirn, Wange, Schläfe, Kinn, Sternum			
MATRAS	43	m	Ovaläres Plaque 3 x 1, 5 cm i.d. Supraciliarreg.			
RÖCKL	32	m	Kirschgr. Knoten a.d. Oberlippe	6/16	45,6	α_1 5,8 α_2 8,8 ß 14,9 γ 24,9
DARWIS I	35	m	35 cm lg. Auftreibung am Fußrücken			
DARWIS II	20	m	Knoten i.d. Lendengegend			
HARAHAP I	55	m	Faustgr. Knoten am Fußrücken			
HARAHAP II	40	w	Gänseeigr. Knoten am Unterarm			
KALKOFF	63	m	4 kirschkerngr. Knoten a.d. Wange			
HOLTZMANN	56	w	2 Knoten 2 bzw. 0, 5 cm Dm. an Nasenfl. u. -spitze			
LINSER	54	w	Plattenartige Auftr. a.d. Schläfe			
GOTTRON	63	w	Mehrere Knoten an bd. Schenkeln	47/82	36	α_1 6,4 α_2 14 ß 18 γ 25,6
SIEGEL	52	w	Herde an Wangen u. Kinn, aus kl. Papeln entwickelt			
CARDWELL	61	w	Zungenwurzel bis Epiglottis			
DIMITRESCU	55	m	Großknot. Erhebung an Extremität. und Gesäß			
SANTLER	-	-	Mundschleimhaut, stecknadelkopfgroß			

Tabelle 2. Tumorförmiges Amyloid der Haut

Zum Verlauf der Erkrankung ist aus den anamnestischen Angaben der Patienten zu entnehmen, daß sich meist aus einem bräunlichen Fleck durch kontinuierliches Wachstum die beschriebenen, tumorförmigen Gebilde entwickeln. Aber auch über Pausen und stationäre Zustände wird berichtet. (BIZZOZERO). Die Grössenzunahme, bzw. das Auftreten zusätzlicher Gebilde geht beschwerdefrei vor sich, so daß die Patienten - je nach persönlicher Idolenz - erst nach ca. 2-3 Jahren den Arzt aufsuchen.

Zu Komplikationen kommt es auf der äußeren Haut scheinbar überhaupt nicht.
In der Mundhöhle werden gelegentlich Ulzerationen (UFFENRODE zit. nach SCHROER) mit Schmerzen und Knochenperforationen (z.B. Gaumen-Nasenraum) beobachtet (nach SCHUERMANN).

Die Prognose ist quoad vitam gut, da die Patienten ja nur kosmetisch beeinträchtigt sind.

Ein Rezidiv nach chirurgischer Therapie wurde von LINSER beschrieben. Bei einer 54-jährigen Frau wurde ein Knoten an der linken Schläfe excidiert. 3-4 Jahre später traten in der Nähe des alten Herdes, später auch an der rechten Schläfe stecknadelkopf- bis reiskorngroße, flacherhabene glatte Knötchen auf. Für eine Einlagerung von A. in inneren Organen besteht kein Anhaltspunkt. +)

Eine spontane Rückbildung von tumorförmigem, primär lokalisiertem Amyloid wurde m. W. noch nicht beobachtet.

Differentialdiagnose:

SIEGEL zog in seinem Fall M. Boeck
Lupus erythematodes chron.
Granuloma eosinophil. faciale
differentialdiagnostisch in Betracht.

SCHROER nennt bei lok. tumorf. A. der Mundhöhle und des Respirationstraktes folgendes:
Fibrome, Lipome, harte Papillome, Chondrome, TBC, Lues, perichondritische Prozesse. Auch Sarkome können evt. multipel wie lok. Amyloidosen auftreten. Carzinome stimmen sowohl bezüglich des Altersgipfels (40-60 Jhr.) als auch in der Bevorzugung des männlichen Geschlechtes mit den A. (ulzerierende Formen!) überein (SCHROER).

+) Dieser Fall wurde unter dem Titel "Paramyloidosis localis cutis" veröffentlicht. Histologisch soll sich überraschenderweise das Bild einer Paramyloidosis ergeben haben. RÖCKL reiht den Fall aber in die Gruppe C1 ein.

Besonderheiten:

In einem an der Münchner Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten behandelten Fall (RÖCKL) wurde aus diagnostischen Gründen eine intrafokale Kongorotprobe durchgeführt. Dabei zeigte sich nach einem Tag eine deutliche Auflockerung und Verkleinerung des Knotens, die auch vom Patienten spontan angegeben wurde. Eine Erklärung für diese eigenartige Beobachtung steht vorerst noch aus.

Abschließend sei noch über einen besonderen, von GOTTRON und KORTING veröffentlichten Fall berichtet. Es handelt sich um das Auftreten großknotiger Amyloidablagerungen bei gleichzeitig bestehendem Morbus Osler. Der Fall liefert einen Beitrag zur Pathogenese des lokalen Hautamyloids. Krankengeschichte und Befund seien mit einigen Kürzungen wörtlich wiedergegeben:

Therese V., 63 Jahre alt
Familienanamnese: Ein Großvater mütterlicherseits erlag einer "gallopierenden Schwindsucht". Eine Schwester verstarb infolge starken Bluterbrechens, jedoch weder in der Ascendenz noch Descendenz familiäre Epistaxis.
Eigenanamnese: 1955 Operation wegen eines lange und stark blutenden "Darmgeschwüres", auch nach dieser Op. noch wiederholtes Darmbluten, jedoch bisher niemals stärkeres Nasenbluten.
Seit dem 40. Lebensjahr Digiti mortui und im August 1955 vorübergehende Hypertonie bis 220 mmHg.
Die jetzt bestehenden knotigen Veränderungen am li. Bein seien unter langsamer Vergrößerung vor etwa 2 Jahren entstanden, wobei von ärztlicher Seite zunächst mit dem Vorliegen einer Venenentzündung gerechnet wurde. Ähnliche Veränderungen traten vor etwa 9 Wochen auch am re. Bein auf. Gleichzeitig hiermit sei es auch zu Schwellungen und Steifigkeitsgefühl im Bereich beider Hände und vor allem an deren Endgliedern gekommen. Die jetzt dort sichtbaren bis stecknadelkopfgroßen, blauroten Knötchen bemerkt die Kranke angeblich erst seit einem Jahr.

Aus dem Allgemeinbefund:
Im Bereich von Brustkorb und Bauchraum keine besonderen krankhaften Organbefunde, unter anderem retrosternale Struma, leises systolisches Herzgeräusch über allen Ostien bei mäßiger Betonung des 2. Pulmonaltons und geringfügigem, chron.-substantiellen Lungenemphysem. Der Blutdruck beträgt 155/95.
Bei der Röntgenuntersuchung des Magen-Darmtraktes läßt sich bis auf ein kleines Duodenaldivertikel kein krankhafter Befund erheben.
Subluxationen der Fingerendglieder beider Seiten, sowie Veränderungen im Sinne einer primär-chron. Polyarthritis mit begleitender Arthrose.
Laboratoriumsbefunde s. Tabelle S. 34.

Blutbild: Hb 89, Ery 4, 53 F.I. 0,98, Leuko 9700 davon Eo 2 % Stab 3 % Segm. 76 %, Lympho 12 %, Mono 7 %
Gerinnungssystem: Thrombocyten 406500, Blutungszeit 2 min. 46 sec., Gerinnungszeit 1 min. 30 sec., Prothrombinzeit 25, 3 sec. Rumpel-Leede und Kneifphänomen neg.. Am Rande der Manschette ein 2 mm breiter, hellroter Streifen bei tiefcyanotischer Tönung der übrigen Hautanteile unterhalb der Manschette.
Im Urin bei mehrfacher Untersuchung kein Bence-Jones-Eiweiß.
Kongorotprobe: Im Serum 28 % (= normaler Schwund)
Lokale Kongorotprobe in Nachbarschaft einer knotigen Veränderung an der li. Unterschenkelinnenseite: Deutliche Anfärbung im Herdbereich und im Vergleich zur nicht speichernden Umgebung verlangsamte Resorption.

Hautbefund:

1. An beiden U' schenkeln mehrere münzgroße, derbe bis harte, offensichtlich in der Tiefe der Cutis oder Subcutis beginnende und zum Teil sclerodermiform mattglänzende plattenartige Infiltrate, in deren Bereich die Oberhaut sich abheben läßt oder gespannt ist, vereinzelte follikuläre Einziehungen nach Art einer angedeuteten Orangenschalenhaut aufweist und färberisch in unscharfer Begrenzung mäßig gesättigt braunrot erscheint.
2. Vornehmlich an beiden Händen, und zwar dorsal wie volar, jedoch re. zahlreicher als li., ferner in der Nagelplattenmitte des re. Kleinfingers sowie auf dem Zungenrücken und im Bereich des Gesichts und dort hauptsächlich über Wangen und Kinn, stecknadelspitz- bis hirsekorngroße, scharf umschriebene, weinrote und zum Teil eben erkennbar zentral pulsierende angiomartige Bildungen, deren größte eben die Hautoberfläche überragen und sich bei Glasspateldruck völlig wegdrücken lassen. Im Gesicht werden derartige Veränderungen teilweise durch zarte ramöse Teleangiektasien miteinander verbunden. Die sichtbaren Schleimhäute sind frei von solchen Veränderungen.

Histologisch fallen bei Übersichtbetrachtung einer Excision aus einem der vorangehend beschriebenen plattenartigen Infiltrate innerhalb des sonst normalen oder kaum verändert erscheinenden kollagenen Bindegewebes in den Papillarspitzen sowie meist in Nachbarschaft eines Follikels, einer Schweißdrüse, aber auch um Gefäße herum gelegene und vor allem auch die in der Cutis befindlichen glatten Muskelzüge bevorzugende, breitbandig oder schollig abgesetzte Massen auf. In und um diese Bezirke kommen Spaltbildungen vor. Die Zellwandungen der subcutanen Fettgewebszellen weisen ebenso wie die Septen bei Kongorotfärbung eine positive Amyloidreaktion auf.
Bei histologischer Untersuchung eines Osler-Veränderungen aufweisenden Hautstückes vom re. Handrücken ergeben sich weder Anhalt für schollige Amyloidablagerung, noch sonstige beträchtliche pathologische Bindegewebsveränderungen.

Das klinische Bild der in diesem Falle großknotigen Hautamyloidose und noch mehr die histologischen Besonderheiten leiten zur nächsten Gruppe der prim. lok. Amyloidosen der Haut über:

2. Amyloidosis cutis nodularis (atrophicans)

Im Jahre 1936 stellte GOTTRON auf der Tagung der Schlesischen Dermatologischen Gesellschaft in Breslau eine 33-jährige Frau vor, die am linken Bein und in der linken Glutäalgegen zahlreiche Hautatrophien aufwies. Klinisch wurde eine Anetodermie diagnostiziert.
Daneben fanden sich aber auch einzelne bis kirschkerngroße, bräunlichrote Knoten von ziemlich derber Konsistenz und hautfarbene, plattenartige Infiltrate mit bräunlichen Flecken.
Bei der histologischen Untersuchung stellte sich heraus, daß im Bereich der Knoten bzw. plattenartigen Infiltrate unter dem verdünnten Epithel die ganze Cutis mit Amyloid durchsetzt war. Auch die Schweiß- und Talgdrüsen waren in charakteristischer Weise von Amyloidmänteln umgeben. Dieser Fall hat durch das Vorliegen multipler knoten- und plattenförmiger Amyloiddepots Beziehungen zur oben geschilderten Gruppe der tumorförmigen prim. lok. A. der Haut (C1). Er unterscheidet sich aber davon durch die spontane Rückbildung der Amyloideffloreszenzen, die sekundär zum Bild der Anetodermie führt, weil die elastischen Fasern zerstört sind (GOTTRON).
GOTTRON grenzte später durch die Bezeichnung Amyloidosis cutis nodularis atrophicans ähnliche Fälle als eigenes Krankheitsbild ab. Durch die Bezeichnung "nodularis" soll das Großknotige hervorgehoben werden, im Gegensatz zum kleinpapulösen Lichen amyloidosus (C4).

Zur Darstellung von Klinik und Histologie der A. cutis nodularis atrophicans sei im folgenden Krankheitsgeschichte und Befund des von GABRIEL u. LINDEMAYR beobachteten Falles wiedergegeben (Charakteristische Befunde vom Verf. gesperrt):

H. H., 65-jährige Frau.

Anamnese: Mutter mit 30 Jahren an Lungentbc gestorben. Außer Kinderkrankheiten (Masern, Scharlach) war die Pat. immer gesund. Seit ungefähr 5 Jahren mäßiggradige, idiopathische Hautatrophie.
Vor etwa einem Jahr bemerkte die Pat. das Auftreten hautfarbener, nicht schmerzhafter oder juckender Knötchen am re. Ellenbogen und am rechten Knie, welche langsam an Größe zunahmen und sich bräunlich verfärbten. Etwa 1/2 Jahr später ähnliche Veränderungen in der rechten Axilla.

Allgemeinstatus: entspricht dem Alter der Pat.. Diffuse Myokardschädigung ohne Stauungszeichen. Keine Vergrößerung von Leber, Milz oder Lymphknoten.

Mäßiggradiges Emphysem. Guter Ernährungszustand, Schleimhäute gut durchblutet.

Status localis: Beide unteren Extremitäten zeigen Zeichen einer idiopathischen Hautatrophie mit scharfer Begrenzung an der Crista iliaca, mit ausgeprägter Atrophie über den Streckseiten der Kniegelenke und im Unterschenkelbereich, während an den Oberschenkeln das Erythem des infiltrativen Stadiums überwiegt. Ähnlich, wenn auch nicht so deutlich ausgeprägt, sind die oberen Extremitäten betroffen. Im proximalen Drittel der Streckseite des rechten Unterarmes finden sich zahlreiche gruppierte Knötchen und Knoten von Stecknadelkopf- bis Haselnussgrösse, teils hautfarben, teils gelblich verfärbt, transparent, zum Teil gelbbraun und braunrot. Mäßige Prominenz. Einzelne dieser Knötchen und besonders die größeren Knoten zeigen eine weiche Konsistenz. Bei mäßigem Druck mit dem tastenden Finger läßt sich die Vorwölbung der Einzelelemente deutlich feststellen, während bei stärkerem Druck der Eindruck entsteht, als taste man eine Hernie von 1-2 cm Durchmesser, deren Ränder scharf abgrenzbar nachzuweisen sind. Dieser Tastbefund entspricht völlig dem bei Anetodermie.
Bei intensivem Druck können Blutungen in die Herde provoziert werden. Die Oberfläche ist intensiv gefältelt, während in der Umgebung nur mäßige Zeichen einer der idiopathischen Hautatrophie zuzuschreibenden Fältchenbildung zu sehen sind. Ähnliche Veränderungen finden sich in der re. Axilla, besonders im Bereich der hinteren Achselfalte: Hier überwiegen die kleinen, hautfarbenen, eher derben Knötchen. Zwei über stecknadelkopfgroße, transpartente, gelbliche, derbe Knötchen lassen sich am Mons pubis nachweisen. An der Innenseite des rechten Oberschenkels und an der Streckseite des rechten Kniegelenkes sind dagegen wieder größere, intensiv braunrote, weiche, gruppierte Knoten sichtbar. An der Innenseite des Oberschenkels außerdem noch stark atrophische kaum vorgewölbte, daumennagelgroße, kreisrunde, vom Farbton der Umgebung kaum abweichende anetodermatische Herde. Mundschleimhaut frei.
Laboratoriumsbefunde: BKS 35/62 (Westergreen). WaR neg.
Leberfunktionsproben: Weltmann 7 Röhrchen, Takata, Cadmium negativ, Thymol negativ.
Harnbefund: o.B. Nierenfunktionsproben desgleichen.
Bence-Jones-Eiweißkörber nicht nachweisbar.
Blutbild: Ery 4,1, Sahli 81,F.I.1, Leuko 5300, davon 2 % Stabk., 50 % Segmentk., 2 % Eosinophile, 4 % Monocyten, 42 % Lymphocyten. Gesamtcholesterin 110 mg%, freies Cholesterin 30 mg%, Cholesterinester 80 mg% (%Ester: 73) Lipoidphosphor 9,5 mg%, Bluteiweiß 7,3, davon Alb. 48,2 %, Alpha-1 Glob. 3,9 %, Alpha-2 Glob. 7,3 %, Beta Glob. 13,6 %, Gamma Glob. 27 %, Blut-Kalzium-Spiegel 9,7 mg%, Blutzucker 98 mg%, Reststickstoff 26,6 mg%.
Sternalmark o.B.

Skelettröntgen: Außer Zeichen von Arthritis deformans keine pathologischen Veränderungen.
EKG: Sinusrhythmus, diffuse Myokardschädigung.

Intravenöse Kongorotprobe negativ (kein Zeichen für höhergradige Speicherung).
Subcutane Kongorotprobe (durchgeführt am re. Knie) mittels Injektion von 0,6 % Kongorotlösung zeigt eine intensive Rotfärbung der knötchen- und knotenförmigen Effloreszenzen sowie eine fleckige Rotfärbung der umgebenden Hautpartien, die vor der Injektion als nicht krankhaft verändert erschienen sind. Diese Rotfärbung erwies sich äußerst resistent und war in fast derselben Intensität noch 10 Monate (!) nach der Probe sichtbar. Etwas weniger intensiv rot tingierten sich auch die weichen, anetodermatischen, vor der Probe fast nicht verfärbten Effloreszenzen in etwa doppelt handgroßem Gebiet um die Injektionsstelle.

Histologischer Befund:
2 Herde wurden zur histologischen Untersuchung excidiert.
1. ein linsengroßer, etwas derberer Herd aus der hinteren Achselfalte.
2. ein weicherer, in deutlich atrophischer Umgebung aufgetretener Herd von der Streckseite des rechten Unterarmes.
Im 1. Präparat finden sich unter einer nur mässiggradig veränderten Epidermis grossknotige Herde in der Cutis, die an vielen Stellen bis an die Epidermis heranreichen, an anderen aber den Papillarkörper freilassen, im Bereich dieser Herde sind, am intensivsten um die dort verlaufenden Gefäße, die kollagenen Fasern strukturlos, verquollen, stellenweise zu bröckeligen, scholligen, walzenförmigen Gebilden umgewandelt. Die Gefäßwände selbst (besonders an den kleinen Gefäßen) sind homogen und strukturlos, verdickt. Die eingelagerte Substanz kann mit Hilfe der klassischen Farbreaktionen als Amyloid identifiziert werden. Zwischen den Herden sind Züge normalen Bindegewebes sichtbar, keine entzündliche Zellinfiltration. In die Tiefe zu erstrecken sich diese Veränderungen bis in die Mitte der Cutis. Wie um die Gefäße sind strukturlose Mäntel, auch um die Schweißdrüsen und ihre Ausführungsgänge und in der Umgebung der Mm. arrectores pilorum zu sehen. Im Infiltratbereich sind die elastischen Fasern fast zur Gänze geschwunden bzw. nur in Form deformierter, zerrissener, verklumpter Gebilde nachweisbar.

Im 2. Präparat konnten im großen gleichsinnige, nur viel intensivere Veränderungen festgestellt werden. Die Ablagerung betrifft die ganze Ausdehnung der Cutis, nach außen zu bleibt an einzelnen Abschnitten ein freier Streifen, an anderen schiebt sich das Fremdgewebe bis an die Epidermis, ja auch in der über solche Abschnitte hinwegziehenden Epidermis ist Amyloid nachweisbar. In der Umgebung der relativ scharf abgegrenzten Einlagerung zeigt die Haut die typischen Zeichen der idiopathischen Atrophie.

Besonders wesentlich erscheint mir noch der Hinweis, daß Amyloid auch an "gesunden" Hautstellen nachgewiesen werden kann, die nicht die Zeichen der idiopathischen Atrophie aufweisen.

Ein ähnliches klinisches Bild sah 1921 KENEDY. KÖNIGSTEIN zweifelt jedoch die Zugehörigkeit dieses Falles zur Gruppe C 2 an. Näheres in KÖNIGSTEIN's Artikel im Jadassohn-Handbuch.

Als besonderer Fall sei noch die von GOTTRON unter der Bezeichnung Amyloidosis cutis nodularis atrophicans diabetica veröffentlichte Beobachtung erwähnt. Das klinische Bild entspricht zum Teil den eben beschriebenen Veränderungen bei A. cut. nod. atr., zum Teil aber auch einem Lichen amyloidosus.

Die 75-jährige Patientin war Diabetikerin. Mit der Bezeichnung A. cut. nod. atr. diabetica soll nach GOTTRON auf ein pathogenetisches Moment hingewiesen werden, dessen Bedeutung später diskutiert wird. Klinisch gehört der Fall, vom gleichzeitigen Auftritt eines Lichen amyloidosus abgesehen, ganz in die Gruppe C2.

Bezüglich der allgemeinen klinischen Angaben und der Prognose gilt das bei C 1 Gesagte.

Differentialdiagnostisch ist vor allem das Bild der Anetodermie abzugrenzen, was letzten Endes nur histologisch möglich ist. Die Veränderungen sind bei der Amyloidose oberflächlicher, während sie bei der Anetodermie die Subcutis miteinbeziehen.

3. Poikilodermieartige Amyloidose der Haut

Ähnlich wie durch Rückbildung aus den großen Knoten der Amyloidosis cutis nodularis anetodermieartige Bilder entstehen, so kann auch durch herdweise Rückbildung von kleinen Lichen-amyloidosus-Knötchen das Bild einer Poikilodermia atrophicans vascularis nachgeahmt werden (MUSIAL).

Wir haben bei dem von MARCHIONINI und JOHN 1935 beschriebenen Fall hinsichtlich des atrophisierenden Endzustandes eine Verbindung zu der großknotigen A. cut. nod. atr. einerseits (GOTTRON) und bezüglich der gleichzeitig vorkommenden lichenoiden Effloreszenzen eine Verbindung zur Gruppe C 4, Lichen amyloidosus.

Da m. W. außer dem vielleicht vergleichbaren Fall FREUDENTHAL II in KÖNIGSTEIN's Handbuchartikel keine weitere Beobachtung einer poikilodermieartigen Hautamyloidose in der Literatur beschrieben ist, soll hier Krankengeschichte und Befund aus der Arbeit von MARCHIONINI und JOHN teilweise zitiert werden:

Christian B., Rentner, 63 Jahre alt

Vorgeschichte: In der Familie keinerlei Krankheiten oder Konstitutionsanomalien. Der Patient selbst war nie ernstlich krank. Das jetzige Hautleiden begann an den Unterschenkeln 1916 während der Feldzugteilnahme in Rußland, angeblich nach häufigen Erfrierungen, zunächst von heftigem Juckreiz begleitet, der später wesentlich nachließ und jetzt nur noch von Zeit zu Zeit auftritt, besonders bei Wärme- und Kälteeinwirkung. Nach den Angaben des Patienten wurden in demselben Jahre auch - nach Verschüttung durch Granatenvolltreffer in den Unterstand - die Kopfhaare völlig weiß. 1920 bis 1922 ging die Erkrankung, wiederum von stärkerem Juckreiz begleitet, auf die Oberschenkel und Unterarme über. Seit dieser Zeit keine weitere Ausdehnung mehr, eher eine Rückbildung der Hautveränderungen an den Unterschenkeln, wenn sie infolge des heftigen Juckens aufgekratzt worden waren.

Status praesens: Kräftig gebauter Mann in gutem Ernährungs- und Kräftezustande. An inneren Organen (Untersuchung in der Med. Univ.-Klinik durch Priv. Doz. Dr. Jahn) kein krankhafter Befund, vor allem keinerlei Zeichen für Amyloidose nachweisbar. Neurologisch: Reflexe, Sensibilität o.b. Muskelsystem völlig gesund und kräftig entwickelt. Urin: Alb. -, Sachar. -, Sed. o.B. Blutchemismus: Blutzucker 90 mg%, Blutdiastase: 136 mg%, Gesamtcholesterin: 118 mg%, freies Cholesterin: 29 mg%, Cholesterinester: 89 mg%, Blutbild: Leukocyten: 7400, Ery.: 4,1, Hb 90 % (Sahli). Segm. 58 %, Lympho: 39 % Mono.: 2 %, Eo.: 1 %, Blutdruck: 170/110 mm Hg RR. WaR negativ.

Hautbefund:

Während die sichtbaren Schleimhäute keinerlei krankhafte Veränderungen erkennen lassen, zeigt die Haut selbst an beiden Unter- und Oberschenkeln und an beiden Unterarmen einen deutlich pathologischen Befund. An den Unterschenkeln, am linken stärker als am rechten, besonders ausgeprägt an den Außenseiten, finden sich zahlreiche stecknadelkopf- bis linsengroße harte Knötchen, zum Teil glasig durchscheinend, zum Teil durch Verhornung getrübt, zum Teil mit festhaftenden Schuppen bedeckt. Die Form der Knötchen teils rundlich, teils oval oder eckig, ihre Oberfläche eben und flach oder halbkugelig. Gegen die Umgebung sämtliche Knötchen scharf abgesetzt, zum Teil stehen sie isoliert, zum Teil zu Gruppen gehäuft, Konfluieren nirgend feststellbar. Am auffallendsten an diesem Bilde der eigentümlich perlmutterartiger Glanz und die starke Transparenz der nicht verhornten Knötchen, so daß man sie aus einiger Entfernung für Bläschen halten kann, die mit klarer Flüssigkeit gefüllt sind. Die Umgebung der Knötchen großfleckig gerötet, mäßig infiltriert, zum großen Teil mit kleinlamellösen Schuppen bedeckt. Zwischen diesen Flecken überall Inseln mit völlig normaler Hautbeschaffenheit. Mäßige Varicenbildung an beiden Unter-

und Oberschenkeln. Das Bild an den Innenseiten der Oberschenkel und an den Innenflächen der Unterarme ist völlig anders. Man sieht keinerlei Knötchenbildung. Aus der Ferne betrachtet, gewinnt man von den Veränderungen an den Oberschenkeln den Eindruck des grobmaschigen blauroten Geflechtes einer Livedo racemosa. Bei der Betrachtung aus der Nähe zeigen sich folgende Eigentümlichkeiten: zahlreiche zum Teil saffianrote, zum größeren Teil aber mehr blaurot verfärbte Einlagerungen schimmern aus der Tiefe der Haut hervor, in der sie vielfach isoliert liegen, meist aber zu einem Netzwerk verflochten sind. Über diesen Einlagerungen, die z.T. als dünne, plattenartige Verhärtungen eben tastbar sind, ist die Haut zum größten Teil atrophisch, beim Zusammendrücken erhält man das bekannte Bild der Zigarettenpapierfältelung. In den Partien, die von den Einlagerungen freigelassen sind, finden sich vielfach kleinfleckige streifen- und linienförmige Hyperpigmentierungen, die an einzelnen Stellen netzförmig verbunden sind, was man besonders beim Anspannen der Haut erkennt. Außerdem beobachtet man fleckförmige Depigmentierungen, ferner reichlich Teleangiektasien, vereinzelt auch petechiale Hautblutungen, besonders in der Leistengegend. Während der mehrjährigen Beobachtungszeit konnte wiederholt ein Wechsel in der Intensität besonders der Rottönung der erkrankten Hautpartien festgestellt werden, der anscheinend von Temperatureinflüssen abhängig war.

Erwähnt werden soll auch noch, daß hier die i.v. Farbstoffretentionsprobe nach BENNHOLD positiv war.

Histologischer Befund:

1. Die klinisch unveränderte Haut zeigt außer einer geringen altersbedingten Atrophie der Epitheldecke höchstens noch eine kaum erkennbare Altersdegeneration des elastischen Stützapparates, an keiner Stelle war jedoch Amyloid nachweisbar.

2. Die klinisch als Lichen amyloidosus imponierende Hautveränderung des Unterschenkels bildet histologisch folgendes Bild:
Über einer einreihigen nur selten stärkeren Körnerschicht, die einer durchweg stark verschmälerten Stachelzellenschicht aufliegt, findet sich allenthalben eine mehr oder weniger stark ausgebildete Hyperkeratose. Die Basalschicht ist kaum verändert. Das papilläre Gefüge ist größtensteils verstrichen, doch zeigen sich hier und da kolbig verdickte Epithelleisten, besonders an Stellen, in deren nächster Umgebung Amyloidmassen den Papillarkörper völlig verdrängt haben. Im ganzen Verlauf des Schnittes liegt schollig dicht aneinander gedrängtes Amyloid in den Papillen; in den makroskopisch als Lichenknötchen erscheinenden Partien aber verdrängen diese Amyloidmassen das normale Gewebe

bis weit in die Cutisschichten hinein. Die Epitheldecke wird an diesen Stellen oft so dünn, daß mechanische Insulate zu einer Läsion der Epidermis führen müsse die dann den Amyloidmassen den Austritt gestatten dürfte. Hierin liegt möglicherweise die Erklärung der Angabe des Patienten eingeschlossen, daß nach heftigem Kratzen gelegentlich die Knötchen völlig verschwunden seien. Hier und da folgt die Amyloideinlagerung wie ein derber Mantel der Epithelauskleidung der Haarfollikel bis tief in die Cutis hinein. Abgesehen von diesen ausgedehnten Entartungsvorgängen im Interstitium des Papillarkörpers und oberen Cutisdrittels läßt sich interstitiell gelagertes Amyloid in den tiefen Schichten nicht feststellen. Um so mehr aber finden sich allenthalben an den Gefässen Vorgänge amyloider Entartung.

Der elastische Stützapparat ist an den Stellen des eingelagerten Amyloids völlig verdrängt, soweit dieses sich im Papillarkörper findet: in Form eines wirren feinfaserigen Geflechtes umscheidet er hier die vorhandenen Amyloidmassen. In den kleinen und großen Gefässen ist er meist erhalten; in den amyloidfreien Partien ist zwar an manchen Stellen eine Verklumpung erkennbar, doch läßt sich ein Zusammenhang mit dem Degenerationsprozess nicht nachweisen. Die kollagene Substanz beteiligt sich nur insofern am histopathologischen Bild, als sie im Bereich der Amyloidmassen hyalinisiert und wenig elastisch erscheint. Eine Zellvermehrung in der Umgebung der Amyloidschollen findet sich nicht.

3. Die morphologisch als Poikilodermie imponierende Hautveränderung am Oberschenkel zeigt gegenüber dem bisher beschriebenen Bilde ein völlig anderes histologisches Substrat. Zunächst stehen hier die atrophischen Veränderungen der Epidermis im Vordergrund. Unter einem einheitlich schmalen keratotischen Band liegt eine Körnerschicht, die nur in kleineren Partien gut erhalten, in der Hauptsache eine schlecht ausgeprägte Körnelung aufweist. Das Stratum spinosum enthält an vielen Stellen nur wenige Schichten, manchmal nur 2-3 Zellagen. Die Basalschicht ist überall einreihig, hier und da aufgelockert, in einzelnen Bezirken fällt die sehr starke Pigmentierung auf. Von einer massiven Amyloidansammlung wie in den lichenoiden Partien des Unterschenkels kann hier nicht gesprochen werden. In feinen, locker aneinandergelagerten, häufig ganz vereinzelten Schollen liegt das Amyloid in den oberen Teilen der Papillenköpfe , umfaßt von dem in seiner Struktur kaum veränderten kollagenen und elastischen Bindegewebe. Nur ganz selten reicht das Amyloid bis an die Basis des Papillarkörpers. Nach einer Folge von amyloidgefüllten Papillenköpfen sieht man dann wieder eine Anzahl ohne jede derartige degenerative Veränderung.

In den Partien, die besonders ausgeprägt die geschilderte Form der Atrophie der Epidermis aufweisen, findet sich das Amyloid in Form von schmalen Streifen in meist sehr lockerem Verband.

Die Gefässe des oberen Cutisdrittels scheinen an dem Krankheitsprozess nahezu unbeteiligt zu sein: nur ganz wenige kleine Arterien zeigen Amyloidschollen. Die Gefäße in den tieferen Schichten dagegen enthalten überall mehr oder weniger deutlich Amyloid. Dieses erscheint hier nicht in großen Schollen im Gefäßrohr selbst, sondern in Form von feinen kontinuierlichen Mänteln, die die Gefässe umscheiden. Besonders auffallend ist allenthalben die starke Erweiterung der Gefässe, die sich vor allem an den Wurzeln der Endarterien bemerkbar macht. In den übrigen Gewebepartien finden sich nur sekundäre Veränderungen so geringen Grades, daß sich ihre histologische Beschreibung erübrigt.

4. Vergleich der beiden Erscheinungsformen:
Es findet sich bei beiden gemeinsam die Einlagerung des Amyloids in den Papillarkörper und in die Gefäßwände bzw. in deren nächste Umgebung; ein Unterschied besteht lediglich hinsichtlich der Quantität der Ansammlungen. Obwohl zwischen dem Beginn der Erkrankung an Unter- und Oberschenkel nicht mehr als ein Zeitraum von 4 Jahren liegt, führte der Prozess am Unterschenkel zu massiger, stark verdrängender Amyloidbildung mit einer so hochgradigen Beteiligung der Gefäße, daß durch den Elastizitätsschwund kaum mehr reaktive Rötung nach mechanischen oder thermischen Reizen zu beobachten ist. Im Gegensatz dazu ist die Amyloideinlagerung in der Haut des Oberschenkels, besonders auch in ihrem Gefäßanteil, deutlich geringer; immerhin zeigt sich die deutliche Beeinträchtigung der Gefäßfunktion infolge der Amyloideinlagerung auch an der Oberschenkelhaut: z.B. bleibt das Lumen der amyloidumscheideten, also ihrer Kontraktilität beraubten Gefässe auf Kälteeinwirkung unverändert, was sich makroskopisch in der Beibehaltung des roten Farbtons im zugehörigen Hautabschnitt ausdrückt, während die amyloidfreien Gefässe in den gesunden Hautnachbargebieten durch normale Kontraktion das typische Erblassen hervorrufen.

Der gleiche Patient zeigte zwei Jahre später traumatische Blasenbildung (Epidermolysis bullosa non hereditaria). MARCHIONINI sieht die Gefäßschädigung durch die Amyloideinlagerung als Ursache an (vergleiche auch Kap. B).

Differentialdiagnostisch gegenüber dem klassischen Bild der Poikilodermie fehlen hier die zahlreichen kapillären Blutungen, die follikulär gestellten rotbraunen Punkte und kleinlamellösen Schuppungen.

Gegenüber einer Livedo racemosa mit Atrophien fehlen die typischen großmaschigen Gefäßerweiterungen. Andererseits kommen die charakteristischen Pigmentvermehrungen, Teleangiektasien und anderen Poikilodermiesymptome bei einer Livedo racemosa nicht vor.

4. Lichen amyloidosus

((Amyloidosis localis cutis nodularis et disseminata (GUTMANN).

Diese Bezeichnung gibt zu Verwechslungen mit der großknotigen Amyloidosis localis cutis nodularis atrophicans (GOTTRON) Anlaß. Da sie im Vergleich zu "Lichen amyloidosus" relativ wenig gebraucht wird, sollte sie ganz vermieden werden)).

Diese Gruppe wurde durch die Arbeiten von GUTMANN, FREUDENTHAL und KÖNIGSTEIN als selbständige Dermatose herausgestellt.

In der Vielgestaltigkeit der möglichen Erscheinungsformen tritt als verbindendes Element eine Elementar-Effloreszenz auf, das Lichen amyloidosus - Knötchen.

Es handelt sich um ein stecknadelkopf- bis linsengroßes, derbes Knötchen. Je nach dem Verhornungsgrad ist das Knötchen rauh oder mattglänzend und transparent, so daß der Betrachter zwischen Papel und Blase schwankt (KÖNIGSTEIN). Durch Variation der Größe, des Verhornungsgrades, der Basisbegrenzung, der Dichte herdförmig stehender Papeln, der Pigmentierung der umgebenden Hautregion usw. ergeben sich Bilder, die anderen Dermatosen stark ähneln können.

KÖNIGSTEIN versuchte, die vielfältigen Erscheinungsformen in Anlehnung an bekannte, wohl umschriebene Dermatosen folgendermaßen einzuteilen:

I. Fälle, die durch besondere Ähnlichkeit mit Lichen Vidal auffallen.
II. Abweichungen vom Typus Lichen Vidal.
III. Fälle, die an Lichen ruber planus erinnern.
IV. Fälle, die unter dem Bild einer Prurigo erscheinen.
V. Fälle, die sich an kein bekanntes Krankheitsbild anlehnen.

Bezüglich der Einzelheiten sei auf den betreffenden Abschnitt im Jadassohn-Handbuch verwiesen.

Hervorgehoben werden muß aber besonders die Transparenz, die sich trotz eventuell stärkerer Verhornung zumindest bei einigen jüngeren Papeln in jedem Falle zeigt und die differentialdiagnostisch wichtig ist.

Auch die histologischen Befunde sind beim L.a. charakteristisch.

Bei den bisher geschilderten Formen durchsetzte das Amyloid mehr oder weniger die gesamte Cutis. Der Papillarkörper war soweit nicht durch die Druckwirkung der Amyloidmassen verstrichen - häufig frei von Amyloid. Beim L.a. hingegen sind gerade die Papillen, vorzüglich die Papillenspitzen, der Ort bevorzugter, ja fast ausschließlicher Ablagerung. Die Elastika im Papillenkopf ist dabei zerstört (wichtig für die Entstehung poikilodermieartiger Bilder - vergleiche C 3).

Im Corium werden vereinzelte perivaskuläre Infiltrate aus Lymphocyten und Plasmazellen gefunden.

Auch die Epithelveränderungen unterscheiden sich von den bisher beschriebenen. Während die Epidermis bei den obengenannten Formen meist verdünnt war, findet sich beim L.a. eine mehr oder weniger mächtige, ortho- oder parakeratotische Hyperkeratose sowie eine Akanthose.

WEYHBRECHT konnte das Vorkommen kleiner intraepidermaler Amyloidpartikel, das von FREUDENTHAL u.a. beschrieben wurde, bestätigen (siehe auch Kap. Elimination).

Außerdem weist WEYHBRECHT auf eine in seinem Fall konstant auftretende Spaltbildung zwischen dem Amyloid in der Papille und dem Stratum basale hin. Die gleiche Erscheinung hat auch schon GUTMANN beschrieben. WEYHBRECHT sieht in der Spaltbildung eine regressive Veränderung, die letztlich auf Stoffwechselstörungen durch das Amyloid im Papillarkörper beruhen soll.

Nach URBACH soll diese Stoffwechselstörung einen Reiz auf das Epithel darstellen, wodurch es zur Hyperkeratose und zum "Amyloidkeratom" (URBACH) kommt.

Man kann den Lichenknötchen eine morphologische Ähnlichkeit mit den papulösen Effloreszenzen der unter B 1 beschriebenen prim. syst. A. nicht absprechen. Während hier jedoch das Exanthem ohne Beschwerde für den Patienten aufkommt, ist das Auftreten eines Lichen amyloidosus stets von einem mehr oder weniger heftigen, aber nie ganz fehlenden Juckreiz begleitet. Der Pruritus kann nach JULIUSBERG der Amyloidablagerung sogar zwei Jahrzehnte vorausgehen. FREUDENTHAL glaubt daher, daß der Juckreiz nicht durch das Amyloid verursacht werde, sondern in einer Störung des Eiweiß-Stoffwechsels begründet sei. Er glaubt, daß es sich um eine eigene Form der "prurigo diathésique" handle.

Der Juckreiz kann so heftig sein, daß Kratzeffekte das äußere Bild des Lichen amyloidosus wesentlich mitbestimmen.

Praedilektionsstellen:

In den etwa 70 Fällen von Lichen amyloidosus, die seit 1932 veröffentlicht wurden, war bei etwa 40 Patienten das Exanthem allein oder vorwiegend am Unterschenkel lokalisiert. Dann folgten mit abnehmender Häufigkeit die gesamte untere Extremität, die oberen Extremitäten, der Rumpf und das Gesicht. Die gleiche Reihenfolge fand auch MASCHKILLEISON.

Häufig findet sich der L.a. auch mit Varizen vergesellschaftet (GOTTRON, WOLF, LAWLESS u.a.). Besonders GOTTRON und WOLF billigen den Durchblu-

tungsverhältnissen wegen dieser Praedilektionsorte eine führende Rolle in der Aetiologie des L. a. zu

Die Berichte über Laboruntersuchungen sind spärlich. Auf der Jahressitzung 1952 der Österreichischen Dermatologischen Gesellschaft (Vorsitz ARZT) wurde von einer Albuminveränderung und einer Beta- und Gamma-Globulinvermehrung bei einem Fall von L. a. berichtet. Die Untersuchungsergebnisse einiger anderer Autoren sind in der Tabelle 3 (Seite 49) zusammengestellt.

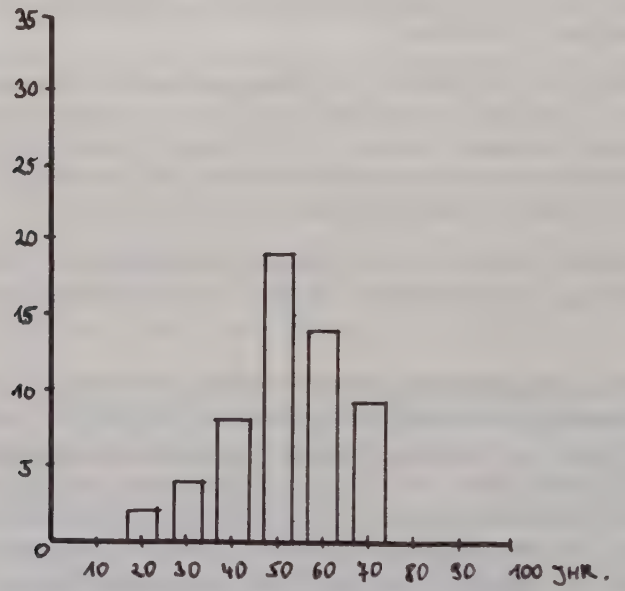


Abb. 5 Altersverteilung des Lichen amyloidosus

Auf den überwiegenden Befall von Männern und das bevorzugte Auftreten bei älteren Menschen wurde auch schon von MASCHKILLEISON und GOTTRON hingewiesen.

Erblichkeit wurde bei Lichen amyloidosus in drei Fällen beobachtet: LORINCZ beschrieb eine Familie, in der drei Generationen an L. a. litten. ISAAK sah einen Lichen amyloidosus kombiniert mit Psoriasis bei Zwillingen. STORCK berichtet über zwei Schwestern, die beide an dieser Krankheit litten.

Verlauf:
Oft ist das erste Anzeichen der Erkrankung, wie schon erwähnt, das Auftreten eines Pruritus. Als Vorläufer der Lichenknötchen treten oft Pigmentflecke in Er-

Autor	Alb.	Glob.	Ery	Leuko	Eo	Stab	Segm	Lympho	Mono	Ges. Ew (g%)	Cholesterin ges.	Cholesterin frei (mg%)	Ester	Takata-Ara (mg%)	BKS	Urin Alb. Zucker Bence-Jones
WEYHBRECHT	59,1	α_1 6,7 α_2 6,3 β 10,8 γ 16,7	4,5	3 400	1 %	1 %	64 %	32 %	2 %	7,39	210	122,5	87,5	70	7/15	negativ
RÖCKL	50,4	α_1 5,3 α_2 10,1 β 15,7 γ 18,5	normal							6,4	220	-	-	normal	3/9	negativ
SCHWEISS	-	-	4,1	4 400	1 %	-	58 %	39 %	2 %	-	118	29	89	---	--	negativ
MIESCHER I	-	-	5,0	7 520	7 %	3 %	57,5 %	25,5 %	4 %	-	220	-	-	neg.	--	negativ
MIESCHER II	-	-	4,7	7 200	5,5 %	8 %	54,5 %	21,5 %	-	norm.	normal			normal	7/14	-----

Tabelle 3

Vorkommen:

Von den ca. 70 Fällen, die seit 1932 in der Literatur aufzufinden waren, lagen bei 56 Alters- und Geschlechtsangaben vor.

Es ergab sich folgende Verteilung:

männlich	42 Patienten
weiblich	14 Patienten

scheinung, die sich bei der intradermalen Kongorotprobe nach MARCHIONINI und JOHN als amyloidpositiv erweisen (DOSTROVSKY u. SAGHER, PENELLA). Dann treten an einer Stelle, häufig an den Unterschenkeln zuerst, die typischen Lichenknötchen auf. Chronisch, vielfach unter quälendem Juckreiz, besteht die Krankheit jahrelang. Schubweise werden unter Jucken auch andere Körperregionen ergriffen, oft bis zur völligen Generalisierung (GRACIANSKJ u. GRUPPER, ALVAREZ-CASEOS u.a. ASTRACHAN, CORNELL). Der Lichen amyloidosus kann aber auch primär generalisiert beginnen.

TEMIME u. PICARD beobachteten, daß in ihrem Fall akute Schübe von Fieber (39^{o}) begleitet waren.
MIESCHER berichtete 1951 über einen Fall, in dem das Exanthem nach einem halben Jahr völlig zurückging, später aber regelmäßig mit symptomfreien Intervallen von einigen Monaten rezidivierte, wobei jeweils nur einzelne bräunliche Flecken zurückblieben. Schließlich wurde aber auch bei diesem Patienten der Zustand stationär, mit Tendenz zur peripheren Ausbreitung.

Prognose:
Da die inneren Organe nicht befallen sind und, mit Ausnahme gelegentlicher Infektion von Kratzeffekten, auch keine Komplikationen auftreten, ist die Prognose quoad vitam gut. Doch werden viele Patienten dauernd von intensivem Juckreiz gequält. Spontane Abheilung ist m.W. noch nicht beobachtet worden.
Die oben angeführten Gesichtspunkte wurden schon von FREUDENTHAL zu einem diagnostischen Leitschema zusammengefaßt (zit. n. SCHWEISS):

1. Als Primäreffloreszenz ein lichenoides Knötchen.
2. Transparenz der Effloreszenzen. Jedoch muß die Amyloidablagerung nicht notgedrungen zur Transparenz der Knötchen führen. Diese Erscheinung ist wohl durch die Amyloidablagerung bedingt, aber von der Menge derselben und von der Dicke der darüber liegenden Oberhaut abhängig.
3. Was die Lokalisation betrifft, so sind Praedilektionsstellen unverkennbar, und zwar die distalen Teile der Extremitäten, besonders die Beine, an letzteren häufig im Zusammenhang mit Stauungserscheinungen (Phlebektasien, Varicen).
4. Pigmentveränderungen, besonders Hyperpigmentierungen um die Herde.
5. Chronischer Verlauf, eventl. durch subakute Schübe unterbrochen.
6. Juckreiz, der manchmal recht stark sein kann, jedoch nicht unerträglich, in manchen Fällen zurücktreten kann, doch niemals ganz zu fehlen scheint.

Differentialdiagnostisch sei nochmals auf die charakteristische Transparenz der Lichenknötchen hingewiesen.
Sind die Knötchen sehr transparent, so werden sie den Bläschen bei der Fox-Fordyce'schen Erkrankung sehr ähnlich (MARCHIONINI, KÖNIGSTEIN).

Mit zunehmender Verhornung müssen Lichen Vidal, Lichen ruber planus, Lichen obtusus, Prurigo Hebrae, Prurigo nodularis Hyde, Prurigo Pautrier, Lichen verrucosus usw. abgegrenzt werden. Von WUCHERPFENNIG wurde sogar eine Identität mit der Keratosis Weidenfeld behauptet. SPRAFKE, DOSTROVSKY und SAGHER bestätigen die täuschende Ähnlichkeit, lehnen aber eine Gleichsetzung ab.
NOVALES zieht eine Neurodermitis circumscripta differentialdiagnostisch in Erwägung. GOTTRON nennt weiterhin plane Warzen, Kolloidmilien, Morbus Darier Necrobiosis lipoidica und Prokeratosis Mibelli als D.D.
Auch die Hyalinose zeigt ähnliche Bilder.

Aber schon KÖNIGSTEIN weist darauf hin, daß der Lichen a. so charakteristisch ist, daß nur bei oberflächlicher Betrachtung eine Verwechslung mit den verschiedenen Lichen- und Prurigoformen in Frage käme.
MASCHKILLEISON betont besonders, daß beim Lichen Vidal die Lichenifikation primär sei, während beim L.a. immer zuerst das Knötchen auftrete.

Besondere Fälle:

WALTHER konnte zwei Patienten mit L.a. beobachten, die beide gleichzeitig an einem latenten Diabetes litten. Der Autor weist darauf hin, daß der Pruritus in diesem Fall vielleicht durch den Diabetes zu erklären wäre.

TEXIER e.al. sahen bei einer 50-jährigen Hyperthyreotikerin an den unteren Extremitäten neben Blasen das Bild eines L.a.. Auch färberisch bestand Verdacht auf Amyloideinlagerungen (vergl. Kap. Hormone).
WOOLDRIDGE u. FRERICKS beschreiben einen Fall von Kolloidmilium, bei dem nach Sonnenbrand stets papulöse Effloreszenzen auftraten. Sie sehen Amyloid und Kolloid als eine Gruppe von Eiweißkörpern an, die bei der Hautamyloidose möglicherweise Beziehungen zueinander haben.

SCOLARI ordnet einen Fall von Pityriasis rubra pilaris Devergie wegen des extrafollikulären Sitzes der Papeln und wegen des Freibleibens von Handfläche, Schwimmhaut, Nägeln usw. den lok. Hautamyloidosen zu.

GREENBAUM u. BAUER veröffentlichen 1947 einen Fall von L.a., bei dem vorübergehend eine Polyglobulie mit über 11 000 000 Erythrocyten aufgetreten war. Bei der Autopsie konnten keine anderen Amyloidablagerungen aufgedeckt werden.
1939 sah GREENBAUM einen Fall, bei dem ein L.a. mit Prurigo und Pseudopolycytaemie vergesellschaftet war. Gleichzeitig bestand noch ein Eiterherd im Urogenitaltrakt.

Beide Fälle könnten möglicherweise Beziehungen zur Gruppe B, prim. syst. A. haben (s. a. Pathogenese).

LAWLESS stellte einen Fall von L. a. vor, bei dem sich histologisch neben den typischen L. a. -kennzeichen auch noch intra - und extrazelluläre Oedeme finden ließen. Gleichzeitig lag in der betroffenen Gegend eine Nervenverletzung vor. LAWLESS hält einen Zusammenhang nicht für ausgeschlossen.

Die nun folgenden Fälle weisen das klinische Bild des Lichen amyloidosus auf, sind aber mit anderen Dermatosen kombiniert. Es ist teilweise nicht sicher zu entscheiden, ob sie hierher, in die Gruppe der prim. lok. Hautamyloidosen (C) gehören und lediglich mit anderen Hauterscheinungen zusammen auftreten, oder ob es sich um sekundäre Einlagerungen von A. in die gleichzeitig vorliegenden, dann aber als primär anzusehenden Dermatosen handelt. In diesem Fall wären sie der nächsten Gruppe D zuzuordnen.

TARANTELLI berichtet über einen Fall prim. Hautamyloidose, die unter dem Bild abnormaler Lichenifikationen (L. obtusus, L. verrucosus, vegetans, ibrosus) auftrat, allerdings ohne Pruritus. Gleichzeitig fand der Autor knotige Neurome, wie sie auch schon von Pautrier beschrieben worden waren. Derartige Neurome fanden sich nicht nur in Amyloidknötchen, sondern auch in amyloidfreien Hautpartien. Tarantelli schließt daraus auf die sek. Natur der Amyloideinlagerungen. GOTTRON weist hier, unter Bezugnahme auf einen von WUCHERPFENNIG beschriebenen Fall großknotiger A., auf die Bedeutung der Erregbarkeitssteigerung der terminalen Strombahn für die Hautamyloidose und Untersuchungen des vegetativen Terminalretikulums durch STÖHR hin.
SZODONAY und PECK sahen L. a. im Zusammenhang mit Neurodermitis.

Schließlich sei noch erwähnt, daß in dem an der Münchner Klinik beobachteten und von RÖCKL veröffentlichten Fall von Lichen a. eine polymorphe Lichtdermatose zeitlich vorausging. Auch in den Fällen von WUCHERPFENNIG, MIESCHER und STORCK lagen ähnliche Kombinationen vor. Alle diese Beobachtungen sind für die Vorstellungen zur Pathogenese des lok. Amyloids (s. dort) wichtig.

5. Makulöse Variante

Die erste Beschreibung dieser Spielart findet sich m. W. in KÖNIGSTEINs Artikel im Jadassohn-Handbuch. Es handelt sich um die Fälle FREUDENTHAL III und GUTMANN II im Kap. "Fälle von Lichen amyloidosus, die sich an kein bekanntes Krankheitsbild anlehnen".
Auf diese beiden Fälle beziehen sich auch PALITZ u. PECK, die 1952 anhand zweier eigener Fälle diese Untergruppe primär lokalisierter Hautamyloidosen beschrieben und benannten ("a macular variant").

Eine andere Beobachtung stammt von BLOOM, in dessen Veröffentlichung auf zwei weitere Patienten des Mt. Sinai Hospitals und einen von WISE vorgestellten Fall hingewiesen wird. Auch in der französischen Literatur findet sich ein von GRUPPER veröffentlichter Fall.
Aus den sechs näher beschriebenen Fällen ergibt sich folgendes klinische Bild:

Grundeffloreszenz ist eine sämisch-gelbe bis braune, oder braunrote, ev. sogar livide, hyperpigmentierte Makel, die sich nicht, oder nur wenig, über das Hautniveau erhebt. Die Haut über der Effloreszenz ist trocken, glatt, glänzend und zum Teil transparent. Die Flecke sind stecknadelspitz- bis kleinerbsgroß.
Sie zeigen die Tendenz zu konfluieren, sind aber im allgemeinen durch ein Netz normaler Haut voneinander getrennt. Teilweise scheint die veränderte Haut lichenifiziert.

Histologisch zeigt sich unter dem eventuell leicht hyperkeratotischen Epithel eine amyloide Infiltration des Papillarkörpers, die sich nicht auf die Papillarspitzen beschränkt, sondern auch die oberen Cutisabschnitte mit erfaßt. Die Papillen sind dadurch - zumindest streckenweise - verstrichen. Außerdem findet sich in diesem Bereich ein lymphocytäres Infiltrat.
Die Elastika ist im amyloidinfiltrierten Bereich zerstört. GUTMANN fand auch ausserhalb der klinisch veränderten Hautpartien Amyloid, und sieht dies als Beweis für die primäre Natur dieser Amyloidoseform an.

Pruritus ist in fünf Fällen erwähnt, im Fall FREUDENTHAL nicht verneint.

Lokalisation, Alter und Geschlecht sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Autor	Alter	Geschl.	Lokalisation
FREUDENTHAL	75	m	Fußrücken
GUTMANN	60	m	Füsse, Unterschenkel, Beugeseiten der Handgelenke u. angrenzender Unterarm
PALITZ, PECK I	47	w	10-15 cm lange Plaques an den Unterschenkeln
PALITZ, PECK II	37	w	Unterschenkel und Streckseiten der Unterarme
BLOOM	64	w	Arme, oberer Teil des Rückens, Schenkel, oberes Drittel der Beine
GRUPPER	42	-	Stirn und Temporalgegend, Thoraxwand

Tabelle 4
Im Falle GRUPPER fanden sich an der Thoraxwand in den makulös veränderten Bezirken noch zusätzlich etwa hirsekorngroße Papeln.

Außerdem erwähnt GRUPPER auch noch einige Anomalien des Blutserums:

Hypercholesterinaemie	3,10 g%
Hyperproteinaemie	89,86 g%

Bezüglich des Verlaufes gilt sinngemäß das beim Lichen amyloidosus Gesagte.

Differentialdiagnostisch denkt GRUPPER an ein seborrhoisches Ekzem, an Kosmetikaekzeme (Brillantine) und, besonders beim Vergleich der diaskopischen Bilder an ein miliares Xanthom.
RENIER betont eine Ähnlichkeit mit einer leichten Ichthyosis mit Hyperpigmentation.

Abschließend seien nun noch einige Bemerkungen zur Aetiologie der gesamten Gruppe C (primär lokalisierte Hautamyloidosen) angefügt:

Von WOLF und einer Reihe anderer Autoren werden Durchblutungsstörungen infolge einer Varikosis speziell für die Entstehung eines Lichen amyloidosus verantwortlich gemacht. Derartige lokale Zirkulationsstörungen können auch nach mechanischen Traumen mit entsprechenden Gewebsschädigungen zustande kommen und lokale Amyloidablagerungen verursachen (MERKEL). So konnte BALBAN bei einem Lichen-amyloidosus-Fall anamnestisch ein mechanisches Trauma ermitteln. Auch BÜRGI, VON BONSDORF, WOLPERS, AMLING (zit. n. MERKEL) sahen lokales Amyloid nach mechanischen Traumen.

HÜBSCHMANN führt die Entstehung der Sängerknötchen, die ja zum Teil tumorförmiges Amyloid darstellen, auf lokale Zirkulationsstörungen zurück. Inwieweit andere physikalische Traumen ebenfalls über Zirkulationsstörungen zur lokalen Amyloidose führen, läßt sich noch nicht mit Sicherheit sagen. Jedenfalls erwähnen GOTTRON, MATRAS, MARCHIONINI Erfrierungen in den Krankengeschichten ihrer Patienten, und ein Patient DÖRRFELS führt seine Amyloiderkrankung an den Beinen auf die häufige Durchnässung und das Frieren im Schützengraben zurück.

Über Amyloid-Ablagerung nach Einwirkung von Röntgenstrahlen berichten FISCHER, HOLFELDER (zit. n. MERKEL) und LÖWENBERG-SCHARENBERG.

D. Sekundäre lokalisierte Amyloidosen der Haut

Von den Arbeiten über die Einlagerung von Amyloid in bereits pathisch veränderte Haut seien besonders die Veröffentlichungen FREUDENTHAL's erwähnt. Er konnte anhand einer großen Anzahl von Biopsien das besonders häufige

Vorkommen von Amyloid in Altershaut, besonders in Keratoma senile, Verruca senilis und Basalzellenepitheliomen zeigen. FREUDENTHAL spricht hier von senilem Amyloid und weist auf die besondere Häufigkeit in unbedeckter Haut (Gesicht!) hin.

Bezüglich näherer Einzelheiten wird auf den betreffenden Abschnitt im Jadassohn-Handbuch verwiesen. Es sei hier nur noch erwähnt, daß auch MATRAS, SIEGEL und andere die Entwicklung tumorförmigen Amyloids (C 1) in Altershaut beobachten konnten. Auch die Untersuchungen HÜSSELMANN's über das Greisenamyloid am Herzen seien hier angeführt.

Die Pathogenese des senilen Amyloids ist im Kapitel Alter genauer besprochen.

Schon erwähnt wurden die Amyloidfunde bei knotigen Neuromen (PAUTRIER, WUCHERPFENNIG, TARANTELLI). Es sei aber hier nochmals darauf hingewiesen, daß es nicht in jedem Falle möglich ist, zu entscheiden, ob es sich hier um Dermatosen handelt, die ursächlich aufeinander folgen, oder um parallele Vorgänge.

Das gilt auch für die Beobachtung von Hautamyloid bei Livedo retikularis mit erhöhter Lichtempfindlichkeit (WEDROFF), die Kombination von Vitiligo und Hautamyloid in zwei Fällen von ROSENBLUM und das Auftreten von pericapillärem Amyloid bei Akne conglobata des Gesäßes (DUPERAT, MENIER und PRINGUET). In diesen Fällen handelte es sich um Amyloidablagerungen im Zusammenhang mit Entzündungsvorgängen, speziell chronischer Art. Die häufigste Beobachtung von Amyloid in entzündlich veränderter Haut sind die tumorförmigen Amyloidablagerungen in der Conjunktiva bei oder nach Trachom. AGARWAL und SHRIVASTAV sahen einen Amyloidtumor des Augenlids nach Trachom, LINDWURM und BUHL (zit. n. GANS) fanden Amyloid in Geschwüren. LUTZ und KONRAD beobachteten die Entwicklung eines Lichen amyloidosus auf dem Boden von Ekzemen. Schließlich sei auch noch das Vorkommen von Amyloid bei einem Fall von Gingivitis hypertrophicans erwähnt (DROEGE zit. n. HILDENBRAND).

Auch SPRAFKE untersuchte 146 Biopsien, die ohne Rücksicht auf das Alter der Patienten und die Lokalisation entnommen waren. Er konnte dabei in 4 Fällen, bei Granuloma annulare, Urticaria pigmentosa, Osteom und Naevofibrom Amyloid nachweisen. Dabei beschränkte sich histologisch das Amyloid auf eine schmale Randzone im Corium, direkt unter dem Epithel. Die Gefäße waren unbeteiligt. Erwähnenswert scheint noch,daß in keinem der Fälle SPRAFKES das Amyloid in einem deutlichen Zusammenhang mit dem vorliegenden Krankheitsbefund - Mastzellen, Osteombildung, Naevuszellen - stand. Vielmehr war das Amyloid auch in entfernteren, hautgesunden Partien nachzuweisen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Amyloid in einer ganzen Reihe von Dermatosen nachgewiesen werden kann. Dabei sind alle Altersstufen und alle Lokalisationsorte betroffen.

Gewissermaßen als Untergruppe läßt sich das senile Amyloid in alterveränderter Haut und mit besonderer Bevorzugung unbedeckter Körperpartien abtrennen.

CHEMIE

Es wurde schon erörtert, daß VIRCHOW das Amyloid aufgrund einer Farbreaktion als ein Kohlenhydrat ansah. Er glaubte, daß der amyloiden Substanz eine Stellung zwischen Stärke und Cellulose zukomme. Bald wurde von verschiedenen Untersuchern, darunter auch Kekulé, nachgewiesen, daß das Amyloid im wesentlichen ein Eiweißkörper ist.

Gerade in neuerer Zeit beobachteten aber PALITZ und PECK und viele andere, daß Kohlenhydratnachweismethoden (z.B. Mc-Manus-Reaktion mit Perjodsäure-Leukofuchsin) bei Amyloid ein positives Ergebnis zeigen. Damit erfährt VIRCHOW's alte Ansicht vom Kohlenhydratcharakter des Amyloids nachträglich doch noch eine gewisse Rechtfertigung.

Schließlich ist auch noch zu erwähnen, daß in manchen Fällen Lipoide im Amyloid nachgewiesen werden können (z.B. mit Sudan). Es scheint sich hier allerdings um eine inkonstante Beimengung - möglicherweise von Lipoproteiden - zu handeln.

Im folgenden sollen die neueren Forschungsergebnisse über den Protein- und Kohlenhydratanteil des Amyloids gesondert besprochen werden.

1. Der Eiweißanteil im Amyloid:

Den Hauptanteil des Amyloids machen Proteine aus. Bei der Untersuchung von Eiweißkörpernsind nach LETTERER zwei Gesichtspunkte zur Definition des Proteins wichtig:

Einmal die Analyse der Bausteine, d.h., die Frage, welche Aminosäuren das Makromolekül aufbauen, und in welchen Mengenverhältnissen sie zueinander stehen.

Zum zweiten die Erforschung der Struktur, d.h., die Reihenfolge der Aminosäurebausteine in den Polypeptidketten, die Art und Weise ihrer Verknüpfung untereinander usw.

Zum Aminosäuregehalt des Amyloids geben wir eine Tabelle der Untersuchungsergebnisse von LETTERER, GEROK und SCHNEIDER wieder.

Es handelt sich dabei um Milzamyloid eines 44-jährigen und eines 35-jährigen Mannes, um Nierenamyloid einer 71-jährigen Frau und Leberamyloid eines 24-jährigen Mannes. In allen Fällen lag eine sekundäre generalisierte Amyloidose vor. Den Werten der Amyloidanalyse ist der Mittelwert einer Anylase von vier Oberflächenhyalinproben (Zuckergußmilz) gegenübergestellt.

Tabelle 5: Relative Konzentration der Aminosäuren in Mol%

	Milz-amyloid 1	Milz-amyloid 2	Nieren-amyloid	Leber-amyloid	Mittelwert von Hyalin
Glycin	17,3	10,0	11,9	11,1	27,4
Alanin	14,4	9,7	10,7	10,5	10,2
Valin	4,1	7,1	6,2	7,1	3,6
Leucin Isoleucin	7,7	13,7	12,6	11,3	4,7
Gruppe I	43,5	40,5	41,4	40,0	45,8
Serin	6,3	5,1	4,7	6,5	4,2
Threonin	2,2	5,3	4,5	4,4	2,6
Gruppe II	8,5	10,4	9,2	10,9	6,7
Cystein	1,5	2,8	--	2,9	2,1
Methionin	1,1	--	2,0	--	nur Spuren
Gruppe III	2,6	2,8	2,2	2,9	2,1
Asparaginsäure	10,0	8,1	7,4	11,3	6,0
Glutaminsäure	8,9	12,5	17,6	10,6	10,7
Gruppe IV	18,9	20,6	25,0	21,9	16,7
Lysin	3,8	5,5	4,6	2,9	2,6
Arginin	7,1	5,9	5,2	4,1	4,5
Histidin		Nicht	messbar		--
Gruppe V	10,9	11,4	9,8	7,0	7,1
Phenylalanin	5,2	3,7	4,6	4,2	2,2
Tyrosin	3,7	3,6	2,4	3,1	0,2
Gruppe VI	8,9	7,3	7,3	7,3	2,4
Prolin	5,0	3,8	2,7	2,9	9,2
Oxyprolin	--	--	--	--	5,6
Gruppe VII	5,0	3,8	2,7	2,9	14,7

Aus der Tabelle ergibt sich, daß der Eiweißkörper im Amyloid quantitativ nicht einheitlich zusammengesetzt ist, im Gegensatz zum Hyalin, bei dem die Werte aus 4 Proben nur ganz geringfügig um den angegebenen Mittelwert schwanken.

Diese Inkonstanz der Zusammensetzung des Amyloids erklärt - neben methodischen Differenzen - auch die unterschiedlichen Angaben früherer Autoren (EPPINGER, VON BONSDORF, NEUBERG). Auch der unsichere Ausfall der Farbreaktionen (s. dort) entspricht dieser Feststellung.

Auffallend ist auch, daß die beiden Milzamyloidproben sich stärker voneinander unterscheiden, als die Proben verschiedener Organe untereinander.

Die einzelnen Aminosäuren sind in der Tabelle nach folgenden Gesichtspunkten zusammengefaßt:

Gruppe I: Glycin, Alanin, Valin, Leucin Isoleucin
neutraler Charakter, trägt aliphatische Kohlenwasserstoffreste

Gruppe II: Serin, Threonin
trägt eine Oxygruppe

Gruppe III: Cystein, Methionin
schwefelhaltige Aminosäuren

Gruppe IV: Asparagin-, Glutaminsäure
überwiegend saure Gruppen (Monoaminodicarbonsäuren)

Gruppe V: Lysin, Arginin, Histidin
überwiegend basische Gruppen (Diamino-monocarbonsäuren).

Gruppe VI: Phenyalanin, Tyrosin
Aminosäuren mit aromatischem Rest

Gruppe VII: Prolin, Oxyprolin
Iminosäuren

In der Polypeptidkette gehen die Amino- und Carboxylgruppen der einzelnen Aminosäuren in der Biuretbindung auf. Die übrigen funktionell wichtigen Gruppen können Adhäsions- oder echte chemische Valenzbindungen eingehen bzw. bestimmen die Eigenschaften des Proteinmoleküls, wie z.B. Löslichkeit und Oberflächenladungsmuster.

So sind reine Kohlenwasserstoffreste (apolare Gruppen) für die Lipophilie, ausschlaggebend, während polare Gruppen (- OH, - NH_3^+, - COO^-) den hydrophilen Charakter des Eiweißkörpers fördern (FREY und WYSSLING zit. n. LETTERER).

Schwefelhaltige Aminosäuren scheinen für intramolekulare Bindungen wichtig zu sein (ASTBURY, MARK und PHILIPP zit. nach LETTERER).

Das Verhältnis von freien Carboxylgruppen zu freien Amino- bzw. Iminogruppen bestimmt die Lage des isoelektrischen Punktes im Molekül (WEBER zit. n. LETTERER).

Nach LETTERER "ergibt sich damit die Möglichkeit, die Löslichkeit, die elektrische Ladung, die Reaktionsfähigkeit eines Proteins mit bestimmten Farbstoffen und die Fähigkeit zur Faserbildung teilweise als eine Resultante der Aminosäurenzusammensetzung aufzufassen. Umgekehrt können aus den Aminosäureanalysen in gewissem Umfang Rückschlüsse auf die physikalisch-chemischen Unterschiede bzw. Ähnlichkeit der untersuchten Proteine gezogen werden."

Vergleichen wir das Verhältnis der für die Löslichkeit ausschlaggebenden polaren Gruppen (IV, V) zu den apolaren Gruppen (I, II, VI), so zeigt sich, daß das Amyloid mit 1 : 1,40 bis 1 : 1,76 relativ schwer löslich ist, und zusammen mit dem Hyalin (1 : 2,06) und dem Kollagen (1 : 2,6) zu den unlöslichen, im Gelzustand vorliegenden Eiweißkörpern gehört.

Das Verhältnis der freien Carboxylgruppen zu den freien Amino- bzw. Iminogruppen stellt das Amyloid ebenso wie das Hyalin in die Gruppe der sauren Protamine. Dieses Ergebnis widerlegt die Ansichten NEUBERGs und EPPINGERs, die beide das A. zu den basischen Eiweißkörpern rechnen.

LETTERER, GEROK und SCHNEIDER haben derartige Überlegungen aufgrund eigener und fremder (Lit. siehe LETTERER) Bausteinanalysen auch auf die Serumeiweißkörper, wasserlösliches Lebereiweiß, die verschiedenen Hyaline und Kollagen ausgedehnt. Sie konnten das Amyloid in folgende Reihe einordnen:

Albumin - Globulin - lösl. Lebereiweiß - Amyloid - Hyalin - Kollagen

Entlang dieser Reihe nimmt der Gehalt an Aminosäuren mit aliphatischen Gruppen (besonders Glycin) ständig zu und damit die Löslichkeit ab.
Während Albumin, Globulin und Lebereiweiß im Solzustand vorliegen, haben wir beim Amyloid, Hyalin und Kollagen ein Gel vor uns. Die Serumeiweißkörper sind die typischen Vertreter der globulären Proteine, während das Kollagen mit seiner Faserstruktur aus gestreckten Polypeptidketten ein fibrilläres Protein ist. Dazwischen liegen Amyloid und Hyalin. Beide sind aufgrund der Bausteinanalyse weder rein globuläre, noch einheitlich fibrilläre Eiweißkörper. Die genannten Autoren vermuten, daß es sich um ein Gemisch beider Proteinarten handelt, wobei im Amyloid der globuläre Bestandteil, im Oberflächenhyalin die fibrilläre Komponente überwiegt.

LETTERER und seine Mitarbeiter vermuten, daß dieses Gemisch vielleicht durch die Anlagerung von globulärem Protein an das Fasernetz fibrillärer Eiweißkörper zustande kommt. Auch HIGGINS vermutet, daß das Amyloid ein Kombinationsprodukt sei, das Ergebnis einer Reaktion zwischen einer festen Komponente der Gefäßwand und einer Komponente des Serumglobulins (s.a. Mikromorphologie!).

Genauere Aussagen über dieses Problem können erst dann gemacht werden, wenn die Sequenz der einzelnen Aminosäuren in der Polypeptidkette und deren Verknüpfung zum Makromolokül erforscht ist. Dem stehen aber gerade die Schwerlöslichkeit, und damit die Schwierigkeit, das. A. aus dem Gewebe zu extrahieren entgegen.

Wesentlich erscheint mir noch der Hinweis, daß sich der Aminosäuregehalt des Amyloids qualitativ nicht von dem der Serumeiweißkörper, des Kollagens, des Hyalins usw. unterscheidet. In jeder Substanz sind alle in der Tabelle aufgeführten Aminosäuren vertreten, wenn auch in wechselnder Quantität.

Neuere Untersuchungen anderer Autoren lassen sich teils mit den Ergebnissen von LETTERER, GEROK u. SCHNEIDER in Einklang bringen, teils widersprechen sie ihnen auch.
WOLFRAM und MAYER-ORBIDITSCH weisen besonders auf den hohen Tyrosin- und Histidingehalt von Amyloid hin, während LETTERER e. al. nicht meßbare Spuren von Histidin fanden. In diesen Fällen handelte es sich allerdings um Material von Patienten mit primär systematisiertem Amyloid (Paramyloid). EPPINGER, BRAUNSTEINER und REINHARDT konnten ebenfalls kein Histidin nachweisen.
GILES u. CALKINS (sek. gen. A.) geben an, daß der Hauptbestandteil des Amyloids ein hydrophiles Protein sei. Für einzelne Aminosäuren fanden sie folgende Werte:

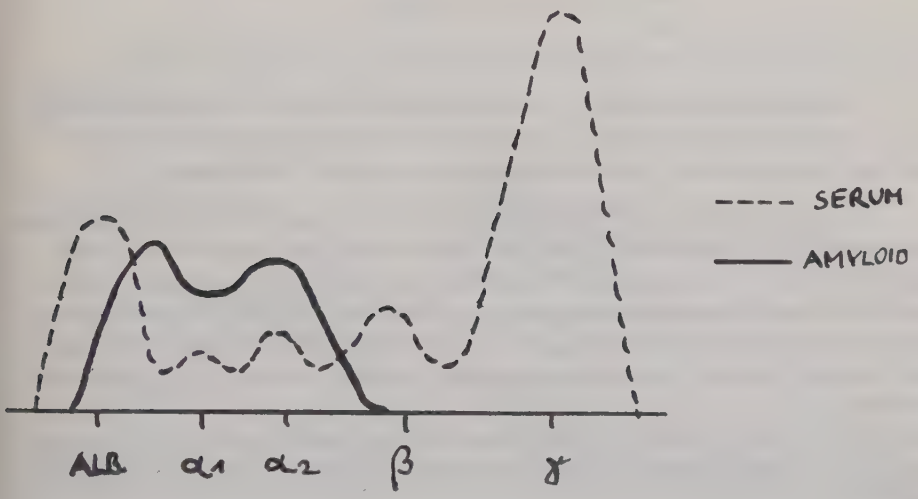
Oxyprolin	1,5 %
Glycin	3,8 %
Tyrosin	4,1 %

Es fällt hier besonders die Differenz im Glycingehalt auf, die GILES u. CALKINS mit einem niedrigeren Kollagengehalt erklären. Im Sinne LETTERERs würde es sich dann um ein Amyloid mit vorwiegend globulären Proteinbestandteilen handeln.

Damit lassen sich auch die Angaben von HASS u. SCHULZ etwa in Einklang bringen, die das Amyloid in drei Fraktionen aufteilen konnten, von denen die größte ein ammoniumsulfidfällbares Globulin war.
Auch SCHMIEDEBERG, PERNIS, SCHNEIDER u. WUNDERLY weisen auf die Ähnlichkeit des Amyloids mit den Serum-beta-Globulin hin (zit. n. ZWAHLEN).

BRAUNSTEINER u. REINHARDT untersuchten Plasmocytomamyloid elektrophoretisch und kamen im Vergleich zur Serumelektrophorese zu folgendem Bild:

Abbildung 6



2. Der Kohlenhydratanteil im Amyloid:

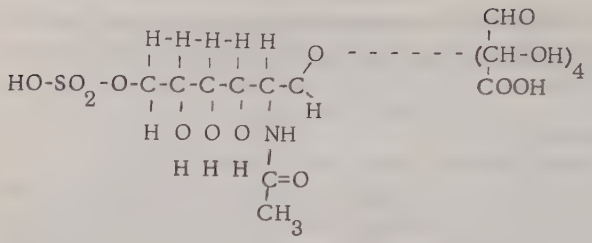
Die Kohlenhydrate machen gegenüber dem Eiweiß nur einen kleinen Teil des Amyloids aus.
HASS u. SCHULZ geben den KH-Anteil des Amyloids mit 0,5 bis 1 % an, GILES u. CALKINS glauben, daß der KH-Gehalt des Amyloids nicht 4 % übersteigt.

Welche Kohlenhydrate liegen nun im einzelnen vor?

Schon 1898 wiesen ODDI, KRAWKOW und andere auf das Vorkommen von Chondroitinschwefelsäure im Amyloid hin. Diese Tatsache hat eine Reihe von pathogenetischen Hypothesen ins Leben gerufen (s. Kap. Pathogenese).

HASS bestätigte 1942 wieder das Vorkommen dieser Verbindung im A. und auch im Lehrbuch der spez. path. Physiologie von Heilmeyer (10. Aufl. 1960) nimmt REISERT an, daß das A. eine Chondroitinschwefelsäure vorgebildet enthält.

Formel der Chondroitinschwefelsäure:



Es handelt sich also bei der Chondroitinschwefelsäure um ein Glucosamin, das an der Aminogruppe acetyliert, und außerdem mit Schwefelsäure verestert ist. Der Aminozucker ist glykosidisch mit Glucuronsäure verbunden.

Sehr wesentlich war für alle Chondroitinschwefelsäuretheorien der Nachweis der gepaarten Schwefelsäure. HANSSEN, und nach ihm EPPINGER und MAYEDA zeigten als erste, daß zwar das amyloidbefallene Organ einen erhöhten Gehalt an Chondroitinschwefelsäure aufweisen kann, daß aber das Amyloid selbst frei von Sulfatschwefel ist. SCHÖNBERG glaubt, daß der Sulfatgehalt des amyloidbefallenen Gewebes letztlich auf das Heparin der beobachteten Mastzellen zurückzuführen sei.
Auch MEYER nimmt einen heparinähnlichen Monoschwefelsäureester im Amyloid an, der ein Aethylhexosamin in aequimolarem Verhältnis mit Glucuronsäure darstellen soll.
GILES u. CALKINS fanden in dem von ihnen untersuchten Amyloid neben dem obengenannten hydrophilen Protein etwa je 1 % Galaktose und Glucose, 1,5 % Hexosamin und 6 % Glucuronsäure.

Schließlich konnten KLENK und FAILLARD aus Leberamyloid bei prim. syst. A. 7,7 % Neuraminsäure isolieren.
Es liegt hier also eine ganze Reihe von Einzelbeobachtungen vor, und es ist derzeit wohl unmöglich etwas Sicheres über den KH-Anteil des Amyloids zu sagen. Möglicherweise haben wir auch hier mit einer Variabilität der Zusammensetzung zu rechnen, wie beim Aminosäuregehalt.
Als gesichert kann lediglich angenommen werden, daß das Amyloid immer eine sulfattragende Polysaccharidfraktion enthält (ROSEN, BAUER-KUZMA). Vermutlich handelt es sich um ein Glycoproteid.

R. MEIER vermutet, daß es sich bei der Amyloid-, Hyalin- und Fibrinoidbildung um eine falsche, wohl fermentative Polymerisierung anormaler Polysaccharid- und Proteinsequenzen handelt.

Die wenigen chemischen Anylasen, die bisher vorliegen, bringen keinen Hinweis auf einen chemischen Unterschied von Amyloid, Paramyloid (KRÜCKE)

und lokalem Amyloid. Es scheint, daß die quantitativen Unterschiede der Zusammensetzung innerhalb einer klinischen Form mindestens ebenso groß sind, wie der Unterschied etwa von sek. Amyloid und Plasmocytomamyloid. Doch kann wegen der kleinen Zahl der bisherigen Untersuchungen hier keine sichere Aussage gemacht werden.

FÄRBEVERHALTEN

Über das Verhalten von Amyloid gegenüber den wichtigsten Färbemethoden gibt folgende Zusammenstellung Auskunft:

Haematoxylin - Eosin	blaßrosa
van Gieson	graugelb
Lugolsche Lösung	mahagonibraun
+ H_2SO_4	Umschlag nach schmutziggrün bis blau, blauviolett
blaue Anilinfarben wie z.B. Methylviolett, Kresylviolett	Metachromasie nach rot
Kongorot	orangerot

Daneben sind, wie schon erwähnt, verschiedene Polysaccharidnachweismethoden bei Amyloid positiv (Mc Manus, Eisenadsorption nach Hale, Ritter, Oleson, Alcianblau. Der Bauersche KH-Nachweis ist jedoch negativ (GÖSSNER)).

Von diesen Färbungen wurde lange Zeit die Kongorotfärbung für spezifisch gehalten. Schon im Kapitel Vitalfärbung wurde gezeigt, daß das nicht der Fall ist. Die Einzelreaktionen zeigen nicht immer positive Ergebnisse, doch ermöglicht das Verhalten gegenüber mehreren Methoden meist eine eindeutige Diagnose.

Die Kongorotfärbung beruht nach MISSMAHL, SPRAFKE u.a. auf einer Adsorption an das Eiweiß und zwar, wie HASS u. SCHULZ zeigen konnten, an eine globulinähnliche Proteinfraktion.
MISSMAHL konnte beobachten, daß bei peptischer Abdauung des A. die Kongorotfärbung erhalten bleibt. Jod-, Jodschwefelsäurereaktion und Metachromasie verschwinden aber. Sie sind also vermutlich von anderen, nicht dem Protein zugehörigen Körpern abhängig (LEUPOLD). Nach LETTERER soll es sich dabei um Kohlenhydrate handeln, LANGSTEIN (zit. n. SCHROER) führt die Jod- und Jodschwefelsäurereaktion speziell auf stickstoffhaltige KH-Gruppen zurück.

MISSMAHL konnte weiterhin zeigen, daß die Körper, die für diese Reaktion verantwortlich sind, im Blutplasma des Amyloidkranken, nicht aber des Gesunden, vorkommen, und in vitro in Amyloid übergehen können, das dann die charakteristischen Reaktionen wieder ergibt.

In der älteren Literatur wurde häufig die Chondroitinschwefelsäure für das Färbeverhalten verantwortlich gemacht (SCHMIDT). Diese Meinung konnte aber von HANSSEN einwandfrei widerlegt werden.

Die Unterscheidung von Amyloid und Paramyloid beruht zu einem großen Teil auf einem unterschiedlichen Färbeverhalten beider Substanzen. Besonders LUBARSCH versuchte hier Unterschiede herauszuarbeiten.
HEILMANN, PROPP e.al. geben an, daß das Paramyloid keine Metachromasie zeige wie das normale A..
HASS, HUTTINGTON, KRUMDIECK glauben, daß sich das Paramyloid in der Löslichkeit und in der Jodaffinität bei pH 11 vom Amyloid unterscheide.
Bei Durchsicht der Literatur kann man jedoch feststellen, daß das Paramyloid grundsätzlich alle typischen Amyloidreaktionen zeigen kann. Wenn überhaupt ein Unterschied zwischen den abgelagerten Substanzen bei prim. und sek. Amyloidose besteht, so ist es der, daß das Paramyloid etwas häufiger - aber nicht immer! - in einer oder mehreren Färbungen eine Abweichung zeigt.
Dazu ist aber noch zu sagen, daß schon das Amyloid des gleichen Patienten, ja des gleichen Organs, ein durchaus verschiedenes Verhalten zeigen kann (DAVIDSOHN, HANSEMANN im Jadassohnhandbuch, GANS und STEIGLEDER, SCHROER u.a.).
Von SCHMIDT wurde diese Tatsache auf das unterschiedliche Alter der Ablagerungen zurückgeführt, APITZ betont die Bedeutung des jeweiligen Kolloidzustandes.
Auch Unterschiede in der chem. Zusammensetzung kommen in Betracht. Doch konnten MEYER u. ARENDT nachweisen, daß z.B. dem unterschiedlichen Färbeverhalten von Amyloid mit Kresylviolett keine stofflichen Veränderungen zugrundeliegen, die durch UV-Licht erfaßbar sind.
Schließlich konnte MISSMAHL auch zeigen, daß die von HAITINGER u. GEISER auf Grund fluoreszenzmikroskopischer Untersuchungen angenommene Existenz von zwei verschiedenen Amyloidarten (junges, serumähnliches "braunes" Amyl. und älteres "grünes" A.) auf rein physikalische Veränderungen durch den Fixierungs- und Färbevorgang (pH-Wert usw.), nicht aber auf Unterschieden in der chemischen Zusammensetzung beruht.

"Im färberischen Verhalten bestehen zwischen den beiden Amyloidformen quantitative, nicht qualitative Unterschiede". (CORNELIUS 1952)
Das Färbeverhalten kann also letzten Endes bis heute ebensowenig wie die chemische Analyse eine Unterscheidung einzelner Amyloidsorten begründen.

MIKROMORPHOLOGIE

Es wurden schon bei der Besprechung der einzelnen Hautamyloidosen in den jeweiligen histologischen Abschnitten die charakteristische Lokalisation der Amyloidablagerung im Gewebe und ev. Gewebsreaktionen auf diese Ablagerung geschildert. Hier soll nun auf die allgemeine Histopathologie des Amyloides eingegangen werden.

VIRCHOW sprach von amyloider Degeneration der Organe und sah darin, den Vorstellungen seiner Zellularpathologie entsprechend, die Umwandlung der gesamten Zellsubstanz in das Amyloid. Es ist das Verdienst von M.B.SCHMIDT, diese irrige Anschauung korrigiert zu haben. SCHMIDT konnte zeigen, daß das Amyloid grundsätzlich in den Saftspalten zwischen den Zellen abgelagert wird, daß es sich also um eine amyloide Infiltration handelt. Freilich verursachen die Amyloidablagerungen Stoffwechselstörungen, die sekundär zu degenerativen Veränderungen an den Zellen, ja sogar zur völligen Atrophie von Zellen führen können. Es ist deshalb berechtigt, von der Degeneration eines Organs durch das Amyloid zu sprechen (HAMPERL). Aber niemals handelt es sich um die Umwandlung einer Zelle in Amyloid im Sinne des Virchowschen Degenerationsbegriffes.

Das Amyloid entsteht also in jedem Falle extrazellulär und ist in der Regel auch nur außerhalb der Zellen nachzuweisen.
Gelegentlich wird auch intrazelluläres Amyloid beschrieben (EISEN, LARSEN, KOLETSKY u. STECHER). Teilweise handelt es sich dabei um Riesenzellen, die als "Amyloidoklasten" (KUCZYNSKI) das Amyloid phagocytieren (DÜRING, ABRISKOSOFF, LÖHLEIN, WALDENSTRÖM, BAUER-KUZMA). Doch beschrieben BAUER-KUZMA, PLENGE und REIMANN auch das Auftreten von A., bzw. von wie A. färbbaren Substanzen in Zellen, wobei die Möglichkeit der Phagocytose ausgeschlossen war. Nach REIMANN werden durch die Amyloidablagerung die Nährkapillarien teilweise stranguliert. So soll es über Stoffwechselstörungen zu einer Veränderung der Zellmembran kommen, die schließlich eine Imbibierung der Zelle mit A. ermöglicht.
Von diesen Ausnahmefällen abgesehen findet man aber das A. nur intrazellulär.

Schon VIRCHOW verlegte den Beginn der Amyloiderkrankung in die kleinsten Arterien an ihren Übergangsstellen in die Kapillaren. Wir können heute, zumindest von den generalisierten Amyloidosen sagen, daß es sich um eine Erkrankung des Blutgefäss-Bindegewebsapparates handelt.
Es lassen sich hierbei sogar zwei Formen unterscheiden. Der perikapilläre oder Sagomilztyp und der arterielle oder Schinkenmilztyp (TERBRÜGGEN). Auf diese Verhältnisse näher einzugehen erübrigt sich aber, weil sich in der Haut bisher noch keine Entsprechungen feststellen ließen.

Jedenfalls finden wir die ersten Amyloidablagerungen an den Außenflächen der Kapillaren, in der Media der Arterien und unter der Intima der Venen (HAMPERL). Die Gefäßlichtung bleibt dabei zunächst durchgängig, was für die Organfunktion wichtig ist.

In welcher Form lagert sich nun der Protein-Kohlenhydratkomplex bei der Amyloidose zwischen den Zellen ab?

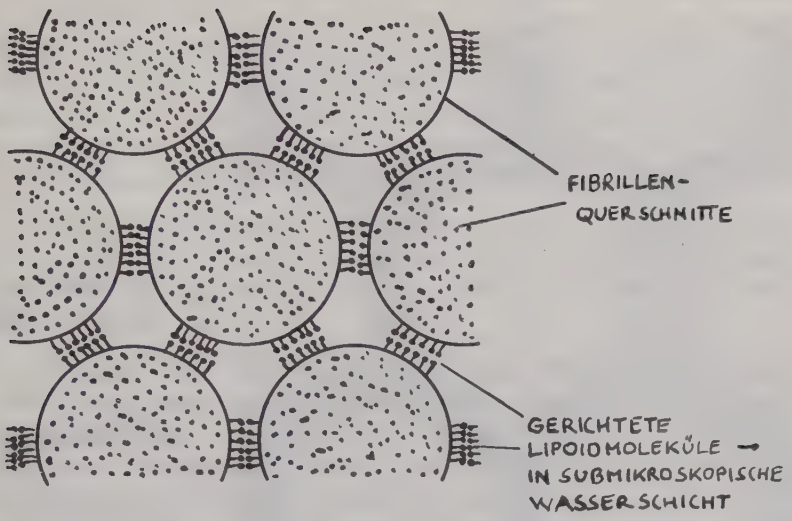
MAXIMOW und einige andere Autoren fanden gelegentlich das A. in kristallinischer Form vor allem in tierischen Geweben (Lit. im Jadassohnhandbuch). Vorherrschend war aber die, wie man glaubte "amorphe" Ablagerung. In neuerer Zeit wurde aber das "amorphe" Amyloid polarisationsoptisch untersucht (DIVRY, LADEWIG, ROMHANYI, MISSMAHL). Dabei stellten die Autoren eine Anisotropie des Amyloids fest. Die Doppelbrechung verstärkt sich nach Behandlung mit verschiedenen Säuren, Lugolscher Lösung und vor allem mit Kongorot. Es ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, das Für und Wider der einzelnen Ansichten zu erläutern. Die Einzelergebnisse lassen sich in zwei gegensätzliche Gruppen von Ansichten scheiden.
Eine erste Gruppe von Forschern (LADEWIG, ROMHANYI, HASS u. SCHULZ, KRÜCKE) nimmt an, daß die Amyloidsubstanz selbst eine gerichtete mizellare Struktur besitzt, also ein kristallinischer Körper ist. Dadurch zeigt sich eine Doppelbrechung, die durch eine geordnete Anlagerung von Kongorot an die schon gerichteten Amyloidmizellen noch verstärkt wird.
Dem gegenüber billigen MISSMAHL u. HARTWIG dem Amyloid selbst keine Anisotropie zu. Die auch von ihnen beobachtete Doppelbrechung führen sie auf "maskierte Fasern" zurück, die von dem Amyloid durchtränkt sind. Diese Fasern sind nach ihren Angaben unter Ölimmersion als feine rote Streifen im van Gieson-Präparat inmitten der gelb gefärbten Amyloiddepots zu erkennen.

Auf diese Untersuchungen und auf das Ergebnis chemischer Analysen (s. Chemie) bauen LETTERER und MISSMAHL eine Theorie der Histogenese des Amyloids auf, die genauer wiedergegeben werden soll.

HISTOGENESE

Nach MISSMAHL zeigt die normale, unveränderte Retikulumfaser eine schwache Doppelbrechung. Diese führt MISSMAHL auf eine gerichtete Einlagerung von Lipoiden zwischen die Fibrillen, und zwar senkrecht zu ihnen, zurück.

Abbildung 7



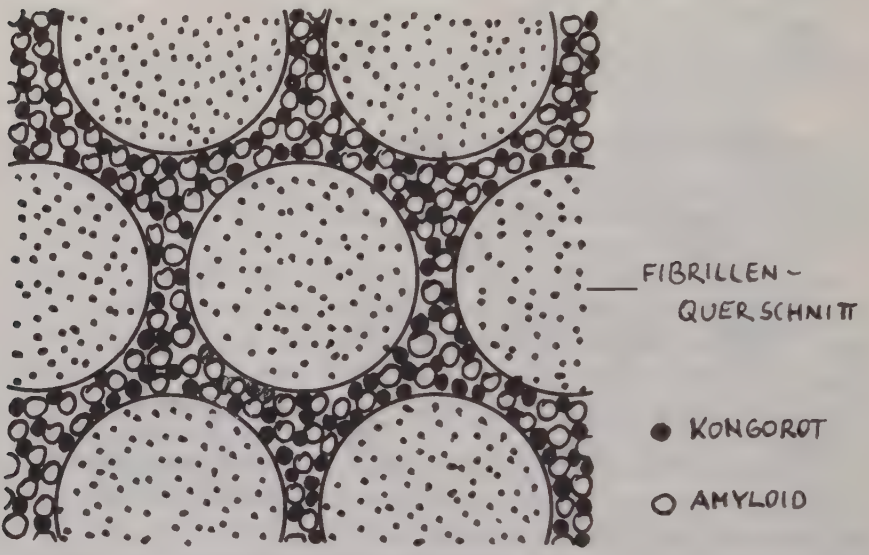
Die Existenz dieser Lipoide (bes. Myristinsäure) als Bestandteil der Retikulumfaser wurde chemisch erwiesen (WINDRUM, KENT, EASTONE zit. n. LETTERER).

Die Doppelberechnung der Retikulumfasern nimmt zu, noch bevor histologisch sichtbares Amyloid abgelagert wird. Dieser Befund wird u.a. auch von JONES und FRAZIER bestätigt. Es handelt sich nach MISSMAHL vermutlich um eine Quellungsreaktion, die aber nicht amyloidspezifisch sein muß.

Im weiteren Verlauf verschwinden nun die Lipoide, dafür lagert sich zunehmend Eiweiß in Form des Amyloids an, das dann schließlich auch mikroskopisch sichtbar wird. Die anisodiametrischen Amyloidteilchen liegen dabei tangential und längs zu den Retikulumfasern (LETTERER).
Der Lipoidschwund kann experimentell durch Cortisongaben und amyloiderzeugende Behandlung verursacht werden.

Dieser submikroskopische Ablagerungsmodus ist nach LETTERER für alle Arten von Amyloid derselbe, auch bei dem von HÜSSELMANN beschriebenen Greisenamyloid am Herzen.

Abbildung 8
Kongorot gefärbtes Amyloid mit "maskierten" Retikulumfasern nach MISSMAHL:



ROMHANYI lehnt das Vorhandensein maskierter Fasern ab. Der präamyloiden Faserveränderung MISSMAHLs entsprechen nach ROMHANYI initiale micellare Amyloidablagerungen.

LETTERER hingegen sieht in diesen Faserveränderungen einen geweblichen Faktor für die Amyloidablagerung. Zu diesem kommt nach LETTERERs Auffassung noch ein humoraler Faktor hinzu, auf den im nächsten Kapitel eingegangen wird.

PATHOGENESE

Der Ausgangspunkt für die Amyloidforschung war zunächst die sekundäre generalisierte Amyloidose. Da diese Form im Gefolge von Grundkrankheiten auftritt, die mit einem erheblichen Eiweißzerfall einhergehen, ist es nicht verwunderlich, daß man als Ursache für die Amyloidose eine Überschwemmung des Organismus mit Eiweiß annahm, das nicht abgebaut und deshalb im Interstitium abgelagert wird (KUCZYNSKI). Diese Ansicht fand eine Stütze durch das Ergebnis von Tierexperimenten. So konnte KUCZYNSKI bei Mäusen durch Fütterung mit eiweißreicher Kost eine erhöhte Amyloidquote erzielen.

Umgekehrt führt SNAPPER (zit. n. JACKSON) das seltene Vorkommen von Amyloidose im Orient auf die proteinarme Ernährungsweise der Bevölkerung zurück.

Im Tierexperiment konnte man auch durch parenterale Injektion von Eiweißlösungen, wie z.B. Casein, Amyloid erzeugen. Man glaubte, daß das körperfremde oder das nicht abbaufähige Eiweiß durch bestimmte Fermente oder nach LEUPOLD durch die in den Organen vorhandene Chondroitinschwefelsäure ausgefällt würde. Für die Bedeutung der Chondroitinschwefelsäure sprechen auch die Beziehungen zum elastischen Gewebe und zum Knorpel (bevorzugte Ablagerung im Respirationstrakt!), die beide diese Verbindung enthalten.

Es zeigte sich jedoch bei den Tierversuchen, daß die Amyloidmenge oft in keinem Verhältnis zur Menge des injizierten Eiweißes stand, ja daß man auch mit eiweißfreien Injektionslösungen (Selen, Schwefel, Kohle) Amyloid erzeugen konnte.

LETTERER stellte schließlich als gemeinsame Ursache eine Hyperglobulie in Blut und Gewebe fest (SCHETTLER). Alle parenteral einverleibten Stoffe wirken als Reiz für die Proteinsynthese in den Zellen. Ausdruck der gesteigerten Proteinsynthese ist eine Hyperglobulinaemie, die nicht nur beim Tier (LETTERER u.a.), sondern auch beim Menschen nachgewiesen werden kann (vergl. klinisches Kapitel). Wichtig ist, daß die Hyperglobulinaemie zurückgeht, sobald Amyloid abgelagert wird (LETTERER, JACKSON, DICK u. LEITER u.a.). Man kann hierin einen Beweis erblicken, daß das Amyloid aus Globulinen gebildet wird (s.a. Chemie).

Zum Ausfällungsmodus des Amyloids hat LOESCHKE einen wesentlichen Beitrag geleistet. Auf der Tatsache aufbauend, daß körpereigenes Eiweiß, in diesem Falle nach LOESCHKE speziell das Leukocyteneiweiß bei Eiterungen usw., als Antigen wirken kann, sieht er in der Amyloidentstehung das Ergebnis einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Dabei schreibt er dem Mengenverhältnis von Antigen und Antikörper eine Bedeutung für den Ort der Amyloidablagerung zu. Überwiegt der Antikörper, so wird das Antigen gleich am Ort der Entstehung niedergeschlagen und zwar nach LOESCHKE als Hyalin (L. erblickt im Amyloid einen Spezialfall des Hyalins!). Ist das Verhältnis annähernd ausgeglichen, so erfolgt die AAR im strömenden Blut, bleibt also humoral. Bei starkem Überwiegen des Antigens soll aber die Praecipitation am Ort der Antikörperbildung, d.h. im reticuloendothelialen System erfolgen, wobei Amyloid entsteht.
Für die Prophylaxe folgt daraus, daß die Resistenz des Körpers möglichst hoch gehalten werden soll (LETTERER). Rein theoretisch bestehen demnach zwei Möglichkeiten, eine Amyloidose zu verhindern:

1) Drosselung der Antigenbildung bei guter Antikörperbildung
2) Völlige Hemmung der Antikörperbildung trotz hohen Antigentiters (nach SCHETTLER).

Eine Brücke zu den Vorstellungen LETTERERs ergibt sich dadurch, dass Globuline als Träger der Antikörpereigenschaften angesehen werden.

Verschiedene Beobachtungen bestätigen diese Vorstellung von der Entstehungsweise des Amyloids als einer praecipitierenden Antigen-Antikörperreaktion. Zunächst wäre hier das häufige Vorkommen von Amyloidose bei Serumpferden zu erwähnen, die durch wiederholte Impfungen einen hohen Antikorperspiegel im Blut aufweisen. Auch das Hautamyloid von Tieren wird auf Antikörperüberschußbildung wegen häufiger Insektenstiche zurückgeführt (HEILMANN).
DOMAGK konnte im Mäuseversuch bei Kokkeninjektionen (ursprünglich zur Erzeugung von Eiterherden gedacht) schon zwei Minuten nach der Reinjektion erhebliche Mengen von neugebildetem Amyloid nachweisen (KÄMMERER).
Schließlich berichtet auch BÜRÜMCEKEI über einen Amyloidosekranken, bei dem innerhalb weniger Tage eine schubartige verstärkte Amyloidablagerung zum Tode führte. Der Vergleich von Sektionsbefund und einige Tage ante exitum gemachten Röntgenaufnahmen bewies eindeutig eine Ablagerung großer Amyloidmengen in kürzester Zeit.

Es sei hier noch darauf hingewiesen, daß auch das Auftreten von Amyloid bei Hungerzuständen (MORGENSTERN, HEILMANN, GATE-COTTE u.a.) in diese Theorie eingeordnet werden kann. Nach Aufbrauch der Kohlenhydrat- und Fettvorräte kommt es zur Dissimilation körpereigenen Eiweisses. Es ist denkbar, daß hier gewisse Proteinkörper wie artfremdes Eiweiß als Antigen wirken, und daß dann schließlich über eine AAR eine Amyloidose zustande kommt (HEILMANN).

Außer diesen toxischen bzw. autotoxischen Einwirkungen werden aber noch andere Ursachen für das Zustandekommen einer Amyloidose angeführt. Es wurde schon erwähnt, daß APITZ glaubte, in jedem Fall von primärer systematisierter Amyloidose ein Plasmocytom nachweisen zu können und damit die Ursache der atypischen Amyloidose gefunden zu haben. Nach APITZ sollen die wuchernden Plasmazellen einen anormalen Eiweißkörper, ein Paraprotein sezernieren. Als Ausdruck der Paraproteinbildung durch das Plasmacytom nimmt APITZ folgende vier Symptome an:

1) Auftreten von Paraglobulin im Blut
2) Auftreten des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers im Urin
3) Ablagerung von Paramyloid im perivaskulären Bindegewebe
4) Auftreten noch nicht näher erforschter Kristalle in Zellen

APITZ sieht hier einen Parallelfall zur klassischen Amyloidose und schreibt: "Sollte nicht das vermehrte 'Globulin' im Blut und das in der Niere ausgeschiedene, auch zu hyalintropfiger Nephrose führende Eiweiß in einem ähnlichen Verhältnis zum Amyloid stehen, wie die Paraproteine des Blutes und Urins zum Paramyloid?"

In der Folgezeit wurden aber Fälle von primärer atypischer Amyloidose beschrieben, in denen sich auch bei speziell darauf gerichteten Untersuchungen keine plasmazellulären Wucherungen, weder als knochendestruierendes Myelom (M. Kahler), noch als diffus infiltrierende Form nachweisen ließen.
EHRICH glaubt, daß es sich hier vielleicht um sogenannte "burnt out cases" handeln könnte, d.h. um Fälle, bei denen die Plasmazellproliferation bereits aufgehört hat, während das Amyloid infolge seiner Schwerlöslichkeit noch nachweisbar ist.

Gerade über dieses "Plasmocytomproblem" sind noch weitere Nachforschungen nötig und zwar auch aus praktischen Gründen. Denn wenn auch nicht, wie von APITZ gefordert, in 100 % der Fälle eine Kombination von Plasmocytom und Amyloidose bzw. Paramyloidose vorliegt, so liegt doch das Paramyloidvorkommen bei plasmocytärem Myelom mit ca. 25 % noch über der Amyloidquote bei TBC (KRÜCKE).

In diesem Zusammenhang soll auch noch eine Bemerkung von NORDMANN angeführt werden. NORDMANN weist darauf hin, daß früher der Ausdruck Myelom nicht synonym mit Plasmocytom gebraucht wurde, sondern daß man vielmehr Myelom im engeren Sinn (Myelocyten), Plasmocytome, ja sogar Erythrocytome und Lymphocytome unterschied. Die Plasmocytome selbst lassen sich nach WUHRMANN u. WUNDERLY in Alpha-, Beta- und Gammaplasmocytome unterteilen, mit Erhöhung der entsprechenden Globulinfraktion im Serum. So beobachtete DEGOS z.B. einen Fall von systematisierter Amyloidose mit Alphahyperglobulinaemie.
Jedenfalls finden sich Paraproteinaemien nicht bloß beim Plasmocytom, sondern auch beim Retikulosarkom (M. Waldenström), beim Lymphoblastom (Brill-Symmers) und bei der Lymphogranulomatose (zit. n. ZWAHLEN). Bei einigen dieser Erkrankungen wurde aber auch Amyloid gefunden. So bei der Lymphorgranulomatose (PALTAUF, FABIAN, KAUFMANN, STEIGER, SCHUGT zit. n. KÖNIGSTEIN) und vor allem beim lymphoiden Myelom.
Gerade das kombinierte Auftreten mit der Makroglobulinaemie Waldenström zeigt, daß in Zukunft die Untersuchungen nicht mehr nur einseitig auf das Plasmocytom gerichtet sein sollten.

Betrachten wir aber nun weiter - als Sonderbeispiel der anderen Zellvermehrungen - die Kombination Plasmazellhyperplasie - Amyloidose.
Es erhebt sich die Frage, ob eine der beiden Erscheinungen primär, im Sinne eines kausalgenetischen Zusammenhangs die andere hervorruft, oder ob, als 3. Möglichkeit, vielleicht beide gleichberechtigte Symptome einer übergeordneten Störung sind.
APITZ hatte, wie schon berichtet, angenommen, daß die Plasmazellen als physiologische Eiweißbildner im Falle einer Störung der Eiweißsynthese über eine Paraproteinbildung zum Paramyloid führen könnten. Er hatte dabei auch die Entstehung lokalen Amyloids bei Entzündungen (z.B. bei Trachom) durch die

Tätigkeit nicht neoplastischer Plasmazellen mit einbezogen.

Umgekehrt ziehen andere Autoren, z.B. REIMANN, PROPP, SPRAFKE und PETERS die Möglichkeit in Betracht, daß die Amyloidsubstanz eine plasmazelluläre Reaktion hervorrufen könnte. Sie stützen sich dabei auf Funde von Amyloid im Knochenmark, die von Plasmazellen umgeben sind, während klinisch kein Myelom nachzuweisen ist.

Schließlich ist noch daran zu denken, daß die Plasmazellwucherung durch eine übergeordnete Eiweißstoffwechselstörung hervorgerufen wird, die andererseits auch zur Amyloidose führt. SCHOEN - TISCHENDORF schreibt in diesem Zusammenhang:

> "Die plasmazelluläre Reaktion ist Ausdruck einer überstürzten Plasmaeiweißkörperbildung, die bei den genannten Kollagenkrankheiten funktionelle Hyperplasie bedeutet und beim Plasmocytom Geschwulstwachstum verkörpert."

NORDMANN denkt ganz allgemein an Eiweißstoffwechselstörungen, die eine Markschädigung hervorrufen.

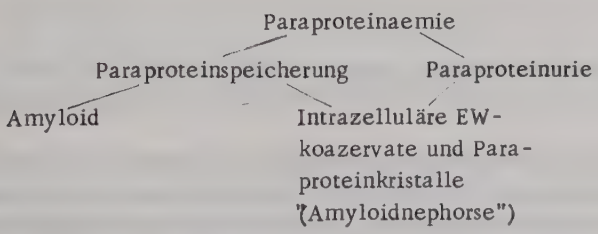
BÜNGELER gibt an, daß manche Paraproteine eine Art kanzerogener Stoffe seien, die ein Plasmocytom als Geschwulst hervorrufen können (zit. n. HEILMANN)

Nach SIEGMUND können bei einer Eiweißstoffwechselstörung "Molekülverbände mit den Fähigkeiten zur Autokatalyse und Selbstreproduktion entstehen, die ihrem Wesen nach einem Virus sehr nahe stehen." Diese Proteinmolekülverbände können dann ein Plasmocytom hervorrufen (zit. n. HEILMANN).
Aus dieser Sicht lassen sich auch l o k a l e mit Plasmazellen vergesellschaftete A m y l o i d v o r k o m m e n erklären. So konnte SIEGMUND ein Plasmocytom des Magens mit tumorförmigem Amyloid beobachten. Er gibt hierzu folgende Erklärung:

> "Extraossale Plasmocytome sind vielleicht Ausdruck einer Verarbeitung und Vermehrung örtlich zur Resorption gelangender, abwegiger Eiweißkörper. Es handelt sich dabei um keine autonomen Geschwülste, sondern um resorptiv bedingte Umbildungen. Plasmocytom und Paramyloid wären dann das gemeinsame Ergebnis einer primären Störung im örtlichen Eiweißstoffwechsel des betroffenen Gewebes."

Bei dieser Betrachtungsweise ist die Amyloidose unter die P a r a p r o t e i n o s e n eingeordnet. Dieser von APITZ geschaffene Krankheitsbegriff bedeutet die Entstehung anormaler Eiweißverbindungen im Körper.

RANDERATH hat den Begriff der Paraproteinosen weiter ausgebaut. Er ging dabei von Untersuchungen über die Amyloidniere und gewisse kristallinische Eiweißkoazervate aus, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann.
Nach RANDERATH kommt es aufgrund praerenaler Eiweißstoffwechselstörungen zu einer Überschwemmung des Körpers mit Paraproteinen, die nicht abgebaut werden können. (Vergl. KUCZYNSKI: parenteral zugeführtes EW und klass. Amyloid)
Diese globulinartigen Eiweißkörper verursachen eine Paraproteinaemie. Da ein fermentativer Abbau der Paraglobuline nicht möglich ist, entledigt sich der Körper dieser Stoffe dadurch, daß er sie im Sinne SCHMIDTs in das Gewebe transsudiert, wo sie als Amyloid (Paramyloid) interzellulär abgelagert werden. Die Transsudation ist dabei nach RANDERATH und LARSEN vom Kolloidzustand abhängig. Aber auch intrazellulär lassen sich nach RANDERATH in der Niere die gespeicherten Paraproteine als Eiweißkoazervate und Paraglobulinkristalle nachweisen (vermutlich Kyroglobuline , d.h. Lipo- bzw. Glycoproteide). Hierfür ist zum Teil auch die Ausscheidung des "Überschusses" im Harn-Paraproteinurie- verantwortlich.



Die abartigen Eiweißkörper im Blut, die Paraglobuline, setzt RANDERATH dem von anderen Autoren geforderten Praeamyloid gleich.
Für die Fällung dieses Praeamyloids im Gewebe läßt RANDERATH alle eingangs erwähnten Prinzipien einschließlich der Antigen-Antikörperreaktion LOESCHKEs zu (Paraproteine als Antigene!).

APITZ sah in der Plasmazelle den Entstehungsort des Paraproteins. Betrachten wir aber die Plasmazellwucherung nicht als Ursache, sondern als Folge einer Verschiebung oder Störung des Eiweißstoffwechsels, so wird die Frage nach dem Bildungsort des Praeamyloids erneut gestellt.
Bis jetzt kann man noch keiner Zellart allein die Synthese des Praeamyloids zuschreiben. Es scheint, daß im Verlauf der Amyloiderkrankung verschiedene, zur Proteinbildung und -abgabe befähigte Zellen zu einer gesteigerten, verringerten oder pathologischen Tätigkeit veranlaßt werden (KRÜCKE).

Wir haben es also wahrscheinlich mit einer recht umfassenden Störung des Eiweißstoffwechsels zu tun. Das Plasmocytom ist nur ein besonderer Fall.

Auch LETTERER sieht einen humoralen Faktor als Grundlage der Amyloiderkrankung an. Allerdings spricht er, gestützt auf seine Tierexperimente und die Befunde anderer Autoren an Menschen, nicht von einer Paraproteinaemie, sondern von einer Dysproteinaemie.
Es handelt sich nämlich nach LETTERER nur um eine quantitative Verschiebung der Globulinfraktionen, die allerdings eine Störung der Plasmaeukolloidität mit sich bringt. Für das Auftreten eines abartigen "Paraglobulins" im Serum lassen sich nach LETTERER keinerlei Hinweise finden.
(Es liegen m.W. und auch nach den Angaben von KRÜCKE nur zwei Ausnahmen von dieser Regel LETTERERs vor.
RICHTER sah im Tierexperiment eine Betaglobulinfraktion im Kaninchenserum, die normalerweise diesem Tier fehlt.
RUKAVINA berichtet über einen atypischen Alpha 2' Globulingipfel im Papierchromatogramm bei familiärer Amyloidose. Auf letztere Beobachtung wird im Kapitel Erblichkeit eingegangen).

Neben diesem humoralen Faktor wendet sich LETTERER neuerdings wieder mehr den zellulären und geweblichen Veränderungen bei der Amyloidkrankheit zu. So konnte er im Amyloidexperiment an der Maus feststellen, daß sich parallel zur Dysproteinaemie eine Lebervergrößerung und eine Mizvergrösserung einstellen.
Auf eine Anfangsphase mit Verminderung des löslichen Lebereiweisses zugunsten des unlöslichen (reine physikalisch-chemische Veränderung des Gel-Sol-Zustandes! Der Aminosäurebestand bleibt gleich. Also auch keine Stoffwechselentgleisung im Sinne einer Paraproteinbildung!) folgt eine Hypertrophie und teilweise Hyperplasie (Zunahme der Leberendothelzellen).

Im Blutserum läßt sich nach LETTERER ein biphasischer Ablauf verfolgen:

I Albuminabfall
Alpha- und Betaglobulinanstieg
Gammaglobulinabfall

II Anstieg der Gammaglobuline
Abnahme der restlichen Bluteiweißkörper

LETTERER vermutet, daß die löslichen Lebereiweißbestände beim Albuminabfall der Phase I zunächst zum Ausgleich herangezogen werden. Erst dann setzt eine Funktionssteigerung der Leber mit Hypertrophie ein. Es erfolgt eine Plasmaeiweißneubildung im Bereich der Antikörper (Gammaglobuline).

Es ist zu betonen, daß diese Vorgänge mit der Amyloidose nichts zu tun haben. Sie laufen ab, gleichgültig ob das Tier an Amyloidose erkrankt oder nicht. Diese Veränderungen sind nur als praedisponierende Momente zu werten.

In seinem Lehrbuch der allgemeinen Pathologie (1959) zweifelt LETTERER sogar an, daß die Eiweißkörper, die infolge der Dysproteinaemie in den Zellen gebildet werden und sozusagen das "Praeamyloid" darstellen, überhaupt in das Blut gelangen. Er schreibt: "Es ist anzunehmen, daß das Praeamyloid von der Zelle gebildet, in den Gewebssaft abgegeben und vor Verlassen des Interstitialraumes an den Retikulumfasern und den Grundhäutchen der Kapillaren niedergeschlagen wird."
In welcher Weise die Retikulumfasern zur Ablagerung des Amyloids nach den Vorstellungen LETTERERs u. MISSMAHLs vorbereitet sind, wurde im Kapitel Histogenese geschildert.
Es sei in diesem Zusammenhang noch erwähnt, daß sich LETTERER neuerdings (1958) von der Theorie der Amyloidablagerung als Antigen-Antikörperreaktion wieder distanziert. Er sieht in diesem Vorgang nur mehr eine Begleiterscheinung, billigt ihm aber - im Vergleich zur Faserveränderung usw. - keine wesentliche Rolle mehr zu.

Auch verschiedene andere Autoren stellen das zellulär-gewebliche Moment in den Vordergrund.
So sieht PETERS in einer erhöhten Fibroblastenaktivität die Ursache für die Ablagerung lokalisierten Amyloids.

JACKSON nimmt an, daß die Gammaglobuline von Mesenchymzellen gebildet werden und deshalb bei allen Zuständen vermehrt sind, die eine Mesenchymreaktion auslösen (s. Allergie und Kollagenkrankheiten).

TEILUM kommt nach Tierexperimenten zu dem Schluß, "daß die Amyloidose eine abnorme Phase in der Cytoplasmaproteinsynthese durch die Mesenchym-, speziell RES- und Plasmazellen ist, die durch Veränderungen der Elektrophorese des Plasmaproteins wiedergespiegelt wird." Dabei denkt er an eine lokale, zellige Sekretion von polysaccharidhaltigen Globulinen, die mit einer Praecipitation aus dem Blute unvereinbar ist (!) (zit. n. KRÜCKE).

TEILUM behandelte Mäuse, bei denen nach Caseininjektion eine Amyloidablagerung ausblieb, mit Cortison bzw. Stickstofflost. Nach dieser Behandlung trat dann Amyloid auf. Das gleiche konnte SCHETTLER bei Urethanmäusen beobachten.

TEILUM schließt daraus, daß zum Grundmechanismus der Amyloidentstehung eine Hemmung der im Stadium der Proliferation befindlichen (pyroninophilen) Mesenchymzellen gehört, die z.B. durch Cortison erzielt werden kann. Vitamin C hingegen fördert die Proliferation dieser pyroninophilen, für die Ribonucleinsäureproduktion wichtigen Zellen. Da beide Stoffe, das Nebennierenrindenhormon ebenso wie die Ascorbinsäure wichtige Faktoren des Stressphaenomens sind, sieht TEILUM letztlich in der Amyloidose eine Folge des Zustandes

der Zellerschöpfung nach langdauernder Stresseinwirkung.
Auch PERÄSALO u. LATVALAHTI sehen in der experimentellen Amyloidose nach Caseininjektionen bei Mäusen ein allgemeines Adaptationssyndrom im Sinne Selyes, und SCHOEN-TISCHENDORF nennt Amyloidbildung als eine Folge hypofunktioneller Adaptationskrankheiten.
Es sei in diesem Zusammenhang noch erwähnt, daß sich mit dem Adaptationssyndrom Selyes auch die Amyloidbeobachtungen nach Hungerzuständen erklären lassen würden (protrahierter Hunger=Stress).

Schließlich läßt sich durch die Gedankengänge von Selye und seinen Begriff der Kollagenkrankheiten auch ein Zusammenhang zwischen Amyloidose und den rheumatisch-allergischen Krankheiten herstellen, über deren Kombination besonders in der amerikanischen Literatur berichtet wird (s. Klinik B).

EHRICH, JONES u. FRAZIER u.a. sehen im Amyloid eine Ausfällung verschiedener Proteine mit Mucopolysacchariden (vergl. Chemie) in und um die veränderte Retikulumfaser. Die Mucopolysaccharide sind aber gerade bei den "collagen diseases" vermehrt.
SIMONIN und DE LAUNAY (zit. n. BOCK) konnten zeigen, daß die Retikulumfasern in einem protrahierten anaphylaktischen Schock eine kolloidchemische Umwandlung im Sinne einer Depolymerisation der Grundsubstanzen erleiden. LETTERER schreibt im Hinblick auf diese und seine bzw. MISSMAHLs (s. Kap. Histogenese) Forschungsergebnisse: "Wenn sich diese Untersuchungen in ihren Resultaten kombinieren lassen würden, dann könnte man mit Recht von einer Antigen-Antikörperallergie der Grundsubstanzen und vom Amyloid als deren Manifestation sprechen".
Die Mesenchymreaktion führt neben den Veränderungen von Retikulumfaser und Grundsubstanz auch noch zu einer Steigerung der Gammaglobulinproduktion durch die Mesenchymzellen (PROPP, zit. n. JACKSON), die sich im Papierchromatogramm des Blutserums nachweisen läßt. Es ist damit auch denkbar, daß es z.B. beim Gelenkrheumatismus über eine Gammaglobulinvermehrung und die damit verbundene Steigerung der Gefäßpermeabilität für Eiweiß (RÖCKL, METZGER u. SPIER) zur Transsudation ins Gewebe und zur Amyloidablagerung kommt (SCHOEN- TISCHENDORF).

LOEVGREN denkt in diesem Zusammenhang auch an eine Ausfällung der Serumglobuline mit Chondroitinschwefelsäure, die aus dem zerstörten Knorpelgewebe z.B. bei einer Arthritis rheumatica stammen soll.

Interessant ist es auch, daß verschiedentlich über eine Amyloidentstehung gerade bei langdauernden Desensibilisierungsversuchen berichtet wird (RUKAVINA e.al., KÄMMERER).

Neben diesen allgemeinen Faktoren dürften aber auch noch bestimmte lokale Voraussetzungen für die Amyloidablagerung von Bedeutung sein. Bei den lokalen Amyloidosen stehen diese sicher im Vordergrund.

Auf die Entstehung lokalisierter Amyloiddepots durch die Tätigkeit nicht neoplastischer, entzündlicher Plasmazellen (APITZ) oder durch das lokale Freiwerden von Fermenten oder z.B. Chondroitinschwefelsäure (LOEVGREN u.a.) wurde schon hingewiesen.

BAUER und KUZMA schreiben zur Pathogenese des lokalen Amyloids: "Ein lokales Trauma bzw. eine Entzündung verursacht eine Störung des Proteinaustausches zwischen den Zellen und dem Plasma und das Erscheinen abnormaler Proteine."

Auch ROSENBLUM nennt trophische Störungen als Ursache für Amyloidablagerungen.

Sicherlich kann auch bei den sekundär lokalisierten Amyloidosen eine derartige Verschlechterung der Stoffwechsellage durch die primäre Dermatose für die sekundäre Ablagerung des Amyloids verantwortlich gemacht werden.

GOTTRON sieht im Einklang mit anderen Autoren (WOLF, KRÜCKE u.a.) den gemeinsamen Wirkungsmechanismus von mechanischen Traumen, Erfrierungen, Entzündungen usw. in einer Durchströmungsänderung der Endstrombahn. So führt GOTTRON z.B. auch die besondere Ablagerung in der Zunge bei dem Patienten WOLFRAMs mit primärer, systematisierter Amyloidose (B) auf den praestatischen Zustand während einer vorausgegangenen Glossitis zurück. Auch die Amyloidfunde in chronisch entzündeten Zahnpulpen können hier angeführt werden (RÖMER).

Weiter können die Bevorzugung der Acren (Kinn, Lippen, Nase, Sitzhöcker) in dem Fall GOTTRONs, der Pradilektionsort von Lichen amyloidosus an den Unterschenkeln besonders bei Varicosis und nicht zuletzt die Beobachtung einer Amyloidose im Zusammenhang mit M. Osler durch GOTTRON und KORTING zum Beweis für die Bedeutung der lokalen Durchblutungsverhältnisse herangezogen werden.

Bei seinem Fall von Amyloidosis cutis nodularis atrophicans diabetica weist GOTTRON in diesem Zusammenhang auf die vasomotorische Stigmatisation des Diabetikers hin.

GOTTRON denkt an die Möglichkeit, daß die Faserveränderungen (LETTERER, MISSMAHL) durchströmungsbedingt sein könnten. Daneben spielt aber auch, im Hinblick auf eine humorale Komponente, die Permeabilitätsänderung der Gefäße eine wichtige Rolle. GOTTRON gibt an, daß lediglich ein veränderter Gefäßdurch-

messer und eine andere Fließgeschwindigkeit in der Endstrombahn die Durchlässigkeit nicht nur für zellige, sondern auch für flüssige Blutbestandteile verändert.

RÖCKL, METZGER u. SPIER konnten zeigen, daß eine krankhafte Abweichung der Kapillarpermeabilität einerseits auf den Einfluß einer ev. vorliegenden Dysproteinaemie, andererseits aber auch auf verschiedenartige Partialstörungen der Kapillaren zurückzuführen ist.
Dazu sind z.B. auch Endothelveränderungen zu rechnen (TERBRÜGGEN, RANDERATH, LETTERER).

STÖHR hat in diesem Zusammenhang auch auf die Bedeutung des terminalen vegetativen Retikulms für die Amyloidablagerung hingewiesen.

Es konnte gezeigt werden, daß es eine ganze Reihe von verschiedenen Hypothesen über die Pathogenese des Amyloids gibt, die sich mehr oder weniger auch durch experimentelle oder klinische Beobachtungen untermauern lassen. Vor allem zeigt sich auch in dieser auszugsweisen Darstellung schon der Einfluß einzelner Schulen bzw. Lehrgebäude, von Virchow bis zu Ricker und Speransky und Selye, auf die Vorstellungen über die Entstehung des Amyloids. Wenn auch die einzelnen Meinungen zeitweilig zu einer einseitigen Betrachungsweise Anlaß gaben, so hat doch fast jede einen Baustein zu unserem heutigen Wissen über die Amyloidkrankheit beigetragen (LETTERER). Unsere heutigen Kenntnisse lassen sich in einem Satz LETTERERs zusammenfassen:

> "Amyloidose entsteht, wenn mesenchymale, humorale und parenchymatöse Relationen zeitlich und quantitativ nicht übereinstimmen."

RESORPTION UND ELIMINATION

VIRCHOW nahm an, daß das Amyloid wie ein "caput mortuum" im Gewebe liegen bleibe und nicht resorbiert werden könne. KRAWKOW, HANSSEN, LEUPOLD, GRIGORJEFF, LITTEN, MORGENSTERN, SAGHER und viele andere haben sich anhand von Verdauungs- bzw. Transplantationsversuchen mit diesem Problem beschäftigt.

Da es einerseits zweifelhaft ist, inwieweit derartige Versuchsergebnisse auf die wirklichen Verhältnisse übertragen werden können, und da andererseits eine Reihe von einwandfreien Beobachtungen über Rückbildung von Amyloid vorliegt, soll hier auf diese Experimente nicht näher eingegangen werden.

WALDENSTRÖM konnte 1927 durch Leberbiopsien nachweisen, daß bei sekundär generalisierter Amyloidose nach Ausheilung der Grundkrankheit eine Resorption des Amyloids möglich ist. Das konnte von ROSENBLATT, REIMANN e.al. und anderen bestätigt werden.

Von der primären Form (B) wurde jedoch noch keine Ausheilung berichtet. Es handelt sich hier um eine fortschreitende und tödliche Krankheit (REIMANN), wenn auch gelegentlich Resorptionserscheinungen im histologischen Bild beobachtet werden (z.B. STRAUSS).

POLLAK, GREIFENSTEIN und MÜLLER (zit. n. SCHROER) sahen eine Rückbildung von lokalisiertem tumorförmigen Amyloid nach Probeexcisionen.

Bei lokalisierten Hautamyloidosen wird gelegentlich von spontaner Abheilung berichtet (WOLF, RUSCH). Auch die anetodermie- (GOTTRON) bzw. poikilodermieartigen (MARCHIONINI) Bilder weisen auf eine spontane Resorption von Amyloid hin. Allerdings können auch Schwankungen der sekundären Gewebsveränderungen in der Umgebung des Amyloids eine Rückbildung vortäuschen. So berichtet SUSSMANN über einen Fall von Lichen amyloidosus, der klinisch deutliche Zeichen einer Rückbildung aufwies, die sich aber histologisch lediglich als eine Epithelverdünnung und Schwinden der Hyperkeratose herausstellten. Das Amyloid war in seiner Menge unverändert.

Für den Abbau von Amyloidlagerstätten werden heute drei Möglichkeiten in Betracht gezogen:

I. Transepidermale Elimination

FREUDENTHAL konnte in der Epidermis straßenförmig angeordnete Amyloidpartikel beobachten und sah hierin für den Körper einen Weg, sich des Amyloids zu entledigen. Seine Befunde wurden u.a. auch von GOTTRON, PROPP und RÖCKL bestätigt.

Diese Möglichkeit der Amyloidentfernung ist natürlich nur in der Haut gegeben und hier, worauf RÖCKL hinweist, nur in den Fällen, in denen das Amyloid einen unmittelbaren Kontakt zum Epithel gewinnt und nicht, wie z.B. beim tumorförmigen Amyloid, durch einen Coriumstreifen von der Epidermis getrennt ist.

II. Riesenzellige Resorption

Von vielen Autoren wurden Riesenzellen in Randstellung zum Amyloiddepot und Resorptionslakunen beobachtet (z.B. LÖHLEIN, ABRISKOSSOFF, SCHROER).

WALDENSTRÖM will die Amyloidresorption keinen spezifischen Zellen zuordnen, während KUCZYNSKY die Plasmazellen als Amyloidoklasten bezeichnet.

SCHÖNBERG glaubt, daß die Mastzellen wegen ihrer Fähigkeit zur Heparinproduktion Amyloid resorbieren könnten.

III. Humoraler Abbau

HAMPERL schreibt hierzu:
"Geringe Mengen von Amyloid können durch Riesenzellen abgebaut werden, besonders dann, wenn die Grundkrankheit einmal beseitigt ist. Aber auch humoraler Abbau großer Amyloidmassen ist unter dieser Voraussetzung möglich."

SPRAFKE setzt sich für einen Abtransport mit dem Lymphstrom ein.

Über die beteiligten Fermente ist noch nichts genaues bekannt.

Vor dem Hintergrund der Forschungsergebnisse über Chemie und Pathologie der Amyloidosen sollen nun in einigen speziellen Kapiteln noch besondere Beobachtungen diskutiert bzw. zusammengefaßt werden.

HERZOG veröffentlichte eine Arbeit über das Problem der Amyloidose in Chile. Er fand bei 7.000 Sektionen nur in 20 Fällen (= 0,3 %) Amyloid, obwohl TBC bei seinem Sektionsgut an erster Stelle der Todesursachen stand. MENA kommt bei 1.260 Sektionen ebenfalls auf 0,3 % (zit. n. HERZOG). Der Autor glaubt, daß entweder Rassenunterschiede (auch Blutkrankheiten sind in Chile sehr selten!) oder die Ernährungsweise für diese niedrige Amyloidquote verantwortlich zu machen sind. In ähnlicher Weise konnten JONES und FRAZIER bei den Negern in den USA eine höhere Amyloidmorbidität feststellen, während SPECKS angibt, daß bei Negern noch kaum Amyloidfälle beobachtet worden seien.

Wenn wir mit LETTERER annehmen, daß Amyloid dann entsteht, wenn das Gleichgewicht in einem komplizierten System parenchymatöser, humoraler und mesenchymaler Relationen gestört ist, so ist hier ohne weiteres ein Einfluß der Ernährung oder eine genetisch verankerte Disposition zur Amyloiderkrankung denkbar.

ERBLICHKEIT

Drei Beobachtungen von erblichem Lichen amyloidosus wurden schon im klinischen Kapitel erwähnt.

OSTERTAG berichtet über eine Familie, bei der in einer Generation eine Schwester und zwei Brüder an primärer atypischer Amyloidose verstarben. In der Deszendenz starb die Tochter des einen Bruders mit 19 Jahren an Amyloidose, in der Aszendenz waren die Mutter und deren Schwester erkrankt.

KANTARJIAN DE JONG sah ein ähnliches Krankheitsbild bei einem Vater und seinen beiden Töchtern.

ANDRADE und SILVA HORTA berichten über das familiäre Auftreten von Amyloidose im Oporto-Distrikt Portugals, das dort als "Mal dos pesinhos" bezeichnet wird (zit. n. KRÜCKE, dort auch der Stammbaum zweier Familien).

Wohl die eingehendste Untersuchung einer primären systematisierten Amyloidose wurde von RUKAVINA und Mitarbeitern vorgenommen. Sie konnten bei einer Familie mit 66 Mitgliedern in 29 Fällen eine klinische oder subklinische Amyloidose feststellen. Die Autoren stellten einen dominanten Erbgang fest, wobei die Amyloidose mit peripherer Neuropathie, kardiovaskulärer Insuffizienz, Vergrößerung und Dysfunktion der Leber, ungewöhnlichen Augenmanifestationen, gastrointestinaler Symptomatologie und Splenomegalie kombiniert ist (Befund von zwei Fällen und Stammbaum in KRÜCKE).

Was nun die Wirkungskette zwischen Gen und dem in Erscheinung tretenden Symptom anbelangt, so denkt OSTERTAG an eine Mutation mit erblicher Abweichung im Antigenhaushalt. HESTON und DERINGER denken bei ihrer Beobachtung von erblicher Nephrose mit Amyloidose bei Mäusen an einen erblichen Fermentdefekt im Proteinstoffwechsel.

RUKAVINA und Mitarbeiter konnten bei der Elektrophorese eine Abweichung im Alpha 2- und Betabereich feststellen. Es lag ein sogenannter Alpha 2'Gipfel vor, dem bei der Ultrazentrifugation abnorme Lipoproteine entsprachen. Das Auftreten des atypischen Gipfels im Patientenserum korrespondierte in allen Fällen mit der Existenz klinischer Symptome (s.o.). Die Autoren nehmen daher an, daß eine erbliche Abweichung im Lipoproteinstoffwechsel wenigstens zum Teil für die prim. syst. A. verantwortlich ist. Dabei ist es noch offen, ob es sich um eine Besonderheit dieser Familie handelt oder ob derartige Serumveränderungen bei darauf gerichteten Untersuchungen in allen Fällen von prim. syst. A. festgestellt werden könnten.

Abschließend seien noch die Beobachtungen DUNN's an der weißen Maus erwähnt. Der Autor konnte eine erbliche Amyloidose an einem Mäusestamm feststellen. Das betreffende Gen war rezessiv.

Besonders wichtig ist, daß im Experiment an diesem Stamm ein deutlicher Einfluss exogener Faktoren, besonders der Ernährung, festzustellen war, der bis zum Fehlen von Amyloidablagerungen reichte!

ERNÄHRUNG

Vom Extremfall der Amyloidkrankheit bei Hungerzuständen abgesehen, haben wir schon verschiedentlich auf den Einfluß der Ernährung für die Amyloidentstehung hingewiesen. So z.B. auf die Seltenheit der Amyloidose im Orient, wo eine proteinarme Ernährung vorherrscht (SNAPPER) und auf die Caseinfütterungsversuche KUCZYNSKY's, die bei einer großen Anzahl von Mäusen zur Amyloidose führten.

LETTERER konnte aber im Mäuseversuch auch einen großen Einfluß spezieller proteinarmer Diät auf die Zahl der Amyloiderkrankungen feststellen. In der Reihenfolge Hafer-, Weißbrot-, Vollkornbrotdiät nahm die Größe experimentell erzeugten Abszesse ebenso wie die Amyloidmorbidität ab.
LETTERER vermutet hier einen Einfluss der Ernährung auf die Antikörperbildung.

Auch über die Bedeutung von Vitamin C auf die Amyloidbildung im Tierexperiment wurde schon berichtet. Durch Anregung der Mesenchymproliferation (TEILUM) bzw. der Praezipitinbildung (LETTERER) müßte sich eigentlich eine Abschwächung der Amyloidablagerung bei Ascorbinsäuregaben erreichen lassen. Entsprechende Luxuriationsversuche von LETTERER, GÖSSNER und GINS an der Maus (die Maus kann selbst Ascorbinsäure bilden!) zeigten aber ein negatives Ergebnis. Es wurden zwar die Eiterungen abgeschwächt, auf die Zahl der amyloidkranken Tiere ließ sich jedoch kein Einfluß nachweisen.

Hingegen scheint Lebersubstanz (CAVALLACI, CRAOVANER, WARSHALL e.al., GRAYZEL e.al.) ebenso wie die Vitamine A und B (GRAYZEL e.al., WARSHALL e.al., LETTERER) wenigstens im Tierversuch die Ablagerung des Amyloids zu verzögern. CAVALLACI weist in diesem Zusammenhang auf die Bedeutung der Leber für den Eiweißstoffwechsel hin.

ALTER

Über den Altersgipfel bei prim. syst. Amyloidose, das senile Amyloid FREUDENTHAL's und das Greisenamyloid am Herzen (HÜSSELMANN) wurde schon berichtet.

FREUDENTHAL führte den degenerativen Abbau des elastischen Gewebes in der Altershaut als eine der Ursachen für das senile Amyloid an. Vermutlich dürfte es sich aber doch um einen wesentlich komplexeren Vorgang handeln. Es ist bekannt, daß im Alter der Albumin/Globulin-Quotient sich im Sinne einer Globulinvermehrung ändert (BÜRGER zit. n. HÜSSELMANN).

Andererseits treten auch an den Faserstrukturen des Gewebes Veränderungen ein. Nach LETTERER soll ein Lipoidschwund eintreten (vergl. Histogenese). Jeden-

falls ist eine Änderung der kolloid-chemischen Beschaffenheit der Fasern im Sinne einer Entsaftung und Kollagenisierung im Alter bekannt. Die Kolloide verfestigen sich, weil ihr Dispersionsgrad infolge Dehydratisierung abnimmt (Hysteresis). Diese Hysteresis führt auch zu einer leichteren Entmischung (Synaeresislehre). Es kommt so besonders in bradytrophen Geweben (BÜRGER) zu einer Verschlackung (zit. n. REBEL). Das entspricht ganz den Vorstellungen VOLLANDS, der Amyloid in Schwielen- und Narbengewebe (PROPP e.al., in einer alten Infarktnarbe) beobachten konnte.

(VOLLAND und KRÜCKE glauben, daß der typischen Amyloidose eine verstärkte Bildung von Amyloid zugrunde liege, während bei der atypischen Amyloidose der Abbau vermindert, verzögert oder unmöglich sei).

Wahrscheinlich liegen den altersbedingten Abbaustörungen Veränderungen in der Fermenttätigkeit zugrunde. Schon WALDENSTRÖM wies darauf hin, daß die Resorption von sek. Amyloid nach Abheilung der Grundkrankheit nur bei jugendlichen Patienten zu beobachten war.

Schließlich wäre es aber auch denkbar, daß altersmäßige Schwankungen im

HORMONALEN SYSTEM

einen Einfluß ausüben. Allerdings sind die Korrelationen zwischen innerer Sekretion und Stoffwechsel so vielfältig, daß ein eindeutiger Zusammenhang bisher noch nicht aufgedeckt werden konnte.

LETTERER weist darauf hin, daß Amyloidose im Kindes- und hohen Greisenalter sehr selten ist. Vielleicht liegt hier ein indirekter Einfluß der Keimdrüsen vor. LETTERER unternahm darauf gerichtete Experimente an kastrierten Mäusen. Es zeigte sich ein Absinken der Amyloidosemorbidität bei Weibchen, wenn sofort nach der Kastration die amyloiderzeugende Behandlung einsetzte. Später - nach Wiedereinregulation des gestörten hormonalen Systems - lag die Morbidität der krastierten Weibchen wie beim normalen Tier höher als die männliche Amyloidquote.

Es seien in diesem Zusammenhang auch die Untersuchungsergebnisse HÄRTER's (zit. n. LETTERER) am Tübinger Leichenmaterial kommentarlos zur Diskussion gestellt:

	männlich	weiblich
im Frieden	0,392 % (3 575 Fälle)	0,262 % (2 665 Fälle)
im Krieg	0,656 % (2 284 Fälle)	0,241 % (1 664 Fälle)

Die Bedeutung des Cortisons wurde schon erwähnt. Es hemmt, ebenso wie das ACTH , die Mesenchymproliferation. Allerdings ziehen die einzelnen

Autoren ganz verschiedene Schlußfolgerungen aus dieser Tatsache, die zum Teil trotz ihrer Widersprüchlichkeit experimentell belegt werden konnten.

TEILUM sieht in einer Hemmung der RES- und Plasmazellen die Ursache für die Amyloidablagerung (siehe Pathogenese). Cortison und ACTH begünstigen im Amyloidexperiment bei der Maus der Amyloidentstehung (PERÄSALO, LATVA-LAHTI, TEILUM).

Das Cortison könnte aber auch durch den Lipoidschwund (MISSMAHL) die retikulären Fasern zur Ablagerung des Amyloids vorbereiten.

SCHNEIDER hingegen sieht in der Hyperglobulinaemie die Ursache der Amyloidose. Durch die Hemmung der globulinsezernierenden Mesenchymzellen nach Cortisongaben erklärt er, über das Ausbleiben der Hyperglobulinaemie die Verhinderung der Amyloidbildung im Mäuseversuch.

JACKSON betont die zellulär-gewebliche Komponente der Amyloiderkrankung, und glaubt durch ACTH einen positiven Einfluß zu erzielen, weil dieses Hormon die Fibroblastenproliferation, die Bildung kollagener Fasern, die Vermehrung der Plasmazellen und die Bindegewebspermeabilität hemmt.

Das somatotrope Hormon (STH) der Hypophyse wirkt in gewissem Sinn antagonistisch zum ACTH bzw. Cortison. Es steigert die Plasmazellproliferation (Tierversuch CAVALLERO 1952 zit. n. KRÜCKE), verringert die Amyloidablagerung.

Hingegen begünstigt ein weiteres, ebenfalls mesenchymstimulierendes Hormon, das Thyreotropin , die Amyloidose. Es ist hier an die Vermehrung der Mucopolysaccharide im Gewebe (vergl. Myxoedem) zu denken. PERÄSALO konnte zeigen, daß thyreotropes Hormon die Amyloidbildung begünstigt, während die kombinierte Gabe von TTH und STH die Amyloidquote senkt.

Diese Beobachtungen sind auch bei der

THERAPIE

in Rechnung zu stellen.
ACTH und Cortison sind bei TBC o. ä. wegen der Abwehrhemmung kontraindiziert. Sonst empfiehlt jedoch JACKSON eine therapeutische Anwendung dieser Hormone, während TEILUM, FRENKEL und GROEN (zit. n. ZWAHLEN) ausdrücklich davor warnen. TEILUM vermutet sogar, daß die Amyloidfunde bei cortisonbehandelten Rheumafällen gerade auf die Hormontherapie zurückzuführen seien (WEST).

HELLIER konnte bei prim. syst. A. der Haut weder mit ACTH, dem Glucocorticoid Prednisolon noch mit Röntgenbestrahlung irgendwelche Erfolge verzeichnen.

Auch HEILESEN sah bei einem Lichen amyloidosus-Fall keine Besserung nach ACTH-Anwendung.

Hingegen berichtet ACHAWAT (6 Fälle) ebenso wie RÖCKL über eine Besserung des Pruritus und einen Rückgang der Papeln bei lokalen Hautamyloidosen nach Anwendung von Glucocorticoiden (RÖCKL 20 mg Prednisolon p. o. tägl.). Allerdings traten die Effloreszenzen nach Absetzung des Mittels wieder auf.

SCOTT und BERGHORN behandelten den Juckreiz erfolgreich durch intradermale Injektion von Triamcinolon-Diacetat (25 mg/cm^3).

GRACIANSKY und GRUPPER konnten den Juckreiz durch Rauwolfiapräparate bessern. GOLDBLATT (zit. n. COLE and DRIVER) erreichte ähnliches mit i. c. oder i. m. Thyroxingaben.

MEDEIROS berichtet bei seinem Fall von universaler Hautamyloidose ohne nachweisliche Beteiligung innerer Organe über eine Abnahme der Hauterscheinungen und des Pruritus parallel zum Sinken des erhöhten Blutcholesterins nach Anwendung von 10 % Olobitin mit Methionin.

LUTZ behandelte einen Lichen amyloidosus mit 10 % Ammoniumchlorat und Succus liquiritae mit guter Erfahrung.

NOVALES, MASSE, DREVES, GARB, STORCK, PECK, GOTTRON u. a. konnten den Juckreiz und die Papeln bei lokalisierten Hautamyloidosen durch Anwendung von Podophyllinsalbe bessern bzw. zum Verschwinden bringen.

GARB schließt sich der Auffassung von SULLIVAN und KING an, die die Wirksubstanz des Podophyllinharzes unter die Mitosegifte einreihen. Die optimale Konzentration schwankt je nach der Art der Effloreszenzen von 0,5 % bis 25 % beim nodulären Typ (GARB).

WOLF, NOVALES und verschiedene andere Autoren konnten durch Besserung der lokalen Kreislaufverhältnisse (z. B. Verödung der varicösen V. saphena magna mit Sylnasol) ein Sistieren bzw. sogar einen Rückgang der Effloreszenzen bei Lichen amyloidosus erreichen. Allerdings konnte dabei das Amyloid nicht zum Verschwinden gebracht werden.

Bei lokalisierten tumorförmigen Amyloidosen empfiehlt sich eine chirurgische Therapie. Doch auch hier gehen die Meinungen über den Umfang des Eingriffs auseinander.

POLLAK, GREIFENSTEIN und MÜLLER sahen eine spontane Rückbildung schon nach Probeexcesion. Ebenso wie BARRANT halten sie deshalb ein radikales Vorgehen für unnötig. WERNER, HOLLER und VOLLAND hingegen warnen vor Recidiven und empfehlen eine Radikaloperation.

WILLIMANN empfiehlt Röntgentherapie, EVERS, SCHWEICH und HELLIER halten sie für erfolglos, HOLLER und VOLLAND warnen davor, weil sie über eine Beeinflussung des Mesenchyms eine verstärkte Amyloidablagerung befürchten (zit. n. HILDENBRAND).

ZUSAMMENFASSUNG

Klinik und Histologie der verschiedenen Amyloidosen der Haut und der sichtbaren Schleimhäute wurden ausführlich besprochen.

Die mannigfachen Erscheinungen konnten dabei in ein Schema eingeordnet werden, das sich hauptsächlich auf morphologisch-klinische Gegebenheiten stützt. Diese Einteilung dürfte deshalb besonders für den Kliniker von Wert sein.

Daneben wurden moderne Forschungsergebnisse über die Chemie, Mikromorphologie, Histogenese und Pathogenese des Amyloids besprochen.
Es scheint sich beim Amyloid um ein Gemenge von Proteinen, sulfattragenden Polysacchariden (Glycoproteiden) und Lipoproteiden in wechselnder Zusammensetzung zu handeln, das bei Störungen in einem komplizierten System humoraler, mesenchymaler und parenchymatöser Relationen interstitiell im Gewebe abgelagert wird.
Eine besondere Rolle spielt dabei - als verbindendes Element - der Eiweißstoffwechsel der Zellen. Je nach dem Unfang der Störung und unter dem Einfluß besonderer lokaler Voraussetzungen entstehen dann die verschiedenen Amyloidoseformen. Es ist verständlich, daß es hierbei fließende Übergänge gibt.

Endogene und exogene Faktoren wirken mit (Erblichkeit, Ernährung, Alter, Hormone).

Therapeutische Möglichkeiten und die Prognose wurden erörtert.

ABRAMOWITZ, E.W. u. L. ISAAK	Arch. Dermat. Symph. Chicago 40, 13 (1939)
ABRISKOSSOFF, A.	Zbl. allg. Path. 61, 193 (1935)
ACHAWAT, A.K.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 108, 191 (1960/61)
AGARWAL, S. u. J.B. SHRIVASTAV	" 102, 259 (1958/59)
ALVAREZ-CASEOS, M.	" 80, 365 (1952)
ANDRADE, C.	Brain 75, 408 (1952)
	Acta psychiat. Scand. 26, 251 (1951)
APITZ, K.	Virch. Arch. path. Anat. 306, 670 (1940)
ARZT, L.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 81, 398 (1952)
ASTRACHAN, G.D. u. H. CORNELL	Arch. Dermat. Syph. Chicago 35, 1167 (1937)
BABER, M.D.	Lancet, London, 1, 210 (1947)
BALBAN	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 45, 14 (1933)
BARNARD, W.G., F.B. SMITH u. J.L. WOODHOUSE	J. Path., Bact. 47, 311 (1938)
BATOUNIN, M.P. u. S.A. JELKIE	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 64, 603 (1940)
BAUER, W.H. u. J.F. KUZMA	Amer. J. Clin. Path. 19, 1097 (1949)
BECKER, W.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 91, 312 (1955)
BESSONE, L.	" 59, 46 (1938)
BINKLEY, G.W.	Arch. Dermat. Syph. Chicago 37, 330 (1938)
BIZZOZERO, E. u. A. MIDANA	Ann. dermat. syph. Paris 10, 18 (1950)
BLOOM, D.	Arch. Dermat. Syph. Chicago 66, 130 (1952)
BOCK, H.E.	in Hansen, "Allergie", Stuttgt. 1957, S. 572
v. BONSDORFF, B.	Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) 7, 369 (1933)
BORDA, J.M. u. S.G. STRINGA	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 99, 58(1957/58)
BOSELINI, S.L.	Giorn. ital. dermat. 71, 107 (1930)
	ref. Zbl. Haut-Geschl-Krkh. 38, 101 (1931)
	Zbl. Haut-Geschl-Krkh. 44, 470 (1933)
BOUDET, J.B. u. P. CASAL	" 68, 75 (1942)
BRAUNSTEINER, H. u. F. REINHARDT	Klin. Wschr. 31, 710 (1953)
BRUNSTING, L.A. u. I.D. MAC DONALD	J. Investigat. Dermat. Baltimore 8, 1437(1947)
BÜCHNER, F.	"Allg. Path." München 1959, S. 79 ff.
BÜRÜMCEKCI, K.	Virch. Arch. path. Anat. 302, 607 (1938)
CAHN, L.	Oral. Surg. St. Louis 10, 735 (1957)
CARDWELL, E.P. e.al.	Arch. Otolaryng., Chicago 62, 528 (1955)
CAVALLACI, G.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 49, 492 (1935)
CELLI	Zbl. allg. Path. 65, 388 (1936)
COHEN, A.K.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 92, 17 (1955)
COLE, H.N. u. J.R. DRIVER	Arch. Dermat. Syph. Chicago 64, 87 (1951)
CORNELIUS, H.V.	Z. Kreisl. forschg. 41, 57 (1952)

LE COULANT, P., L. TEXIER u. J. D. CHAUSSEE	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 87, 131 (1954)
CRACOVANER, D. J.	U. S. Arm. Forc. Med. J. 2, 707 (1951)
DAESCHLEIN, G.	Z. Haut-Geschl. -Krkh. Berlin 17, 82 (1954)
DAHLIN, D. C.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 77, 264 (1951/52)
	Amer. J. Path. 25, 105 (1949)
	" 26, 581 (1950)
DARWIS, A.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 43, 92 (1933)
DAVIDSON, C.	Virch. Arch. path. Anat. 188, 395 (1907)
DEGOS, B.	Ann. dermat. syph. Paris 83, 361 (1956)
	Bull. Soc. frc. dermat. syph. 62, 291 (1955)
	" 65, 240 (1958)
DEGOS, B. u. G. GARNIER e. al.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 82, 371 (1953)
DEGOS, B. u. J. HEWITT	Amer. J. Path. 17, 741 (1941)
DICK, G. F. u. L. LEITER	J. Investigat. dermat. Baltimore 28, 243 (1957)
DICKISON, G. u. A. C. CURTIS	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 99, 174 (1957/58)
	" 99, 255 (1957/58)
DIMITRESCU, A.	" 53, 437 (1936)
DÖRRFEL	Arch. Dermat. Syph. Chicago 44, 891 (1941)
DOSTROWSKY, A. u. F. SAGHER	Dermatologica 111, 157 (1955)
DRIESSEN, F. M.	J. Nat. Cancer Inst., Wash. 5, 17 (1944)
DUNN, T. B.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 100, 254 (1958)
DUPERRAT, MENIER u. R. PRINGUET	Amer. Heart J. 43, 129 (1952)
EHRICH, W. E.	Acta. med. Scand. 101, 551 (1939)
EHRSTRÖM, M. Ch.	Amer. J. Med. 1, 144 (1946)
EISEN, H. N.	Dermat. Wschr. Leipzig 133, 645 (1956)
ELSCHNER	Klin. Wschr. 47, 368 (1947)
ENGEL, R.	Acta dermato-venereol. 34, 409 (1954)
FAGERBERG, S. E.	Brit. J. Dermat. 66, 16 (1954)
FINDLAY, J. W.	Arch. Dermat. Syph. Chicago 37, 913 (1938)
FRASER, J. F.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 35, 727 (1931)
FREUND, E.	" 41, 292 (1932)
	" 69, 51 (1943)
FUHS, H.	Wien. Klin. Wschr. 50, 715 (1937)
FUHS, H. u. WENDLBERGER	Dermatologica 115, 508 (1957)
GABRIEL, H. u. W. LINDEMAYR	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 101, 41 (1958)
de GANS, G. u. S. J. CAROLS	"Histologie d. Hautkrkh." 1957/I, 144
GANS, O. u. K. STEIGLEDER	Arch. Dermat. Syph. Chicago 61, 520 (1950)
GARB, J.	" 62, 698 (1950)
GATE, I. u. I. COTTE	Ann. dermat. syph. Paris 9, 176 (1949)

GERSTEL, G.	Virch. Arch. path. Anat. 283, 466 (1932)
GILES, R. B. u. E. CALKINS	J. Clin. Invest. 34, 1476 (1955)
v. GILSE, P. H. G. u. J. F. HAGEN	Mschr. Ohr. -hk. 60, 644 (1926)
GINS u. W. GÖSSNER	Aerztl. Forschg. Wörish. 11, 274 (1949)
GOLTZ, R. W.	Medicine, Baltimore 31, 381 (1952)
GORLIN, R. u. R. GOTTSEGEN	Oral. Surg. St. Louis 2, 864 (1949)
GOTTRON, H.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 45, 241 (1933)
	" 57, 7 (1937)
	" 96, 74 (1956)
	" 97, 313 (1957)
	Dtsch. med. Wschr. 75, 23 (1950)
	Arch. Dermat. Syph. Berlin 166, 584 (1932)
	" 184, 298 (1933)
GOTTRON, H. u. W. KORTING	" 207, 177 (1958)
GOTTRON, H. u. W. SCHOENFELD	"Dermat. u. Vener." Stuttgt. 1959, III/2, 1159
GRACIANSKY, P.	Minerva dermat., Torino 34, 167 (1959)
	ref. Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 104, 187 (1959)
GRACIANSKY, P. u. CH. GRUPPER	Bull. Soc. frc. dermat. syph. 62, 497 (1955)
GRAYZEL, H. G. e. al.	Amer. J. Path. 17, 50 (1934)
GREENBAUM, S. S.	Arch. Dermat. Syph. Chicago 39, 380 (1939)
GREENBAUM, S. S. u. J. TH. BAUER	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 72, 70 (1949)
GROENEWEGEN, J. T.	Dermatologica 109, 228 (1954)
GRUPPER, CH.	Bull. Soc. frc. dermat. syph. 65, 270 (1958)
HAEMMERLI, A.	Schwz. med. Wschr. 45, 1262 (1954)
HAMPERL, H.	"Lb. d. Allg. Path. u. path. Anat." 1960
HARAHAP, P. e. al.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 59, 393 (1938)
HASS, G. M., R. HUTTINGTON u. N. KRUMDIECK	Arch. path. Chicago 35, 226 (1943)
	" 30, 240 (1940)
HASS, G. M. u. R. Z. SCHULZ	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 105, 218 (1959/60)
HEILESEN, BJ.	Virch. Arch. path. Anat. 315, 204 (1948)
HEILMANN, P.	Zschr. inn. Med. Leipzig 7, 251 (1952)
HEILMEYER, L.	"Lb. d. spez. path. Physiol." 1960, S. 104
HEINLEIN, H.	im Hdb. Allg. Path. v. F. Büchner, E. Letterer u. F. Roulet V/1, 151
HELLIER, F. F.	Brit. J. Dermat. 71, 61 (1959)
HERZOG, E.	Zbl. allg. Path. 84, 99 (1948)
HESTON, W. E. u. M. K. DERINGER	Arch. Path. Chicago 46, 49 (1948)
HIGGINS, W. H. u. W. H. HIGGINS jr.	Amer. J. Med. Sci. 220, 610 (1950)
HILDENBRAND, TH.	Med. Diss. Würzburg 1952
HOLLER, W. u. W. VOLLAND	Dtsch. Zahnaerztl. Zschr. 2, 361 (1947)

HOLTZMANN, J. N. u. J. SHEER	Arch. Dermat. Syph. Chicago 67, 187 (1953)
HORVATH, D.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 68, 509 (1942)
	" 70, 36 (1943)
HUEBSCHMANN, P.	Virch. Arch. path. Anat. 275, 698 (1929)
HÜSSELMANN, H.	zit. n. LETTERER, Med. Welt 1958, 1
HURIEZ, CH.	Bull. Soc. frc. dermat. syph. 63, 24 (1956)
ISAAK, L.	Arch. Dermat. Syph. Chicago 61, 859 (1950)
JACKSON, A.	Arch. int. Med. Chicago 93, 494 (1954)
JACKSON, A. u. M. SLAVIN	Amer. Heart J. 47, 839 (1954)
JADASSOHN, W. u. R. PAILLARD	Dermatologica 108, 446 (1954)
JOHANSSON, G. A.	im Lb. d. spez. path. Physiol. "v. HEILMEYER 1960, S. 302
JOHANSSON, G. A. u. H. H. PFEIFFER	Acta anat. Basel 20, 285 (1953)
JONES, R. S. u. D. B. FRAZIER	Arch. Path. Chicago 50, 366 (1950)
JOULIA, P. u. P. COULANT	Bull. Soc. frc. dermat. syph. 58, 245 (1951)
JULIUSBERG, FR.	Dermat. Z. 52, 1 (1928)
KÄMMERER	im Hdb. d. Inn. Med. v. G. v. Bergmann, W. Frey u. H. Schwiegk VI/1 S. 438 u. 553
KALKOFF, K. W.	Hautarzt 5, 333 (1954)
KANTARIJAN, A. D. u. R. N. DE JONG	Neurolog. Minneapolis 3, 399 (1953)
KENEDY, D.	Arch. Dermat. Syph. Chicago 136, 245 (1921)
KLENK, E. u. H. FAILLARD	Z. physiol. Chemie 299, 191 (1955)
KOLETSKY, S. u. R. M. STECKER	Arch. Path. Chicago 27, 267 (1939)
KÖNIGSTEIN, H.	im Hdb. d. Haut-u. Geschl. -Krkh. v. Jadassohn 1932 IV/3
KONRAD	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 53, 148 (1936)
	" 58, 1 (1938)
KOWALCYKOVA u. MESTER	Zbl. allg. Path. 72, 101 (1939)
KREN	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 53, 154 (1936)
KRÜCKE, W.	Erg. inn. Med. 11, 300 (1959)
LADEWIG, P.	Nature London 156, 81 (1945)
LARSEN, R. M.	Amer. J. Path. 6, 147 (1930)
LAWLESS, T. K.	Arch. Dermat. Syph. Chicago 33, 932 (1936)
LEARY, P. A., H. MONTGOMMERY u. L. A. BRUNSTING	" 31, 408 (1935)
LETTERER, E.	Virch. Arch. path. Anat. 293, 50 (1934)
	" 317, 1 (1949)
	Aerztl. Forschg. Wörish. 3, 269 (1948)
	Med. Welt 1958, 1
	Lb. d. Allg. Path. 1960
	Dtsch. med. Wschr. 1950, 15

LETTERER, E., W.GEROK, u. G.SCHNEIDER	Virch. Arch. path. Anat. 327, 327 (1955)
LETTERER, E. u. W. GÖSSNER	Dtsch. med. Wschr. 1948, 148
LETTERER, E. u. H. LOESCHKE	Virch. Arch. path. Anat. 315, 204 (1948)
	zit. n. HEILMANN
LEUPOLD, E.	Beitr. path. Anat, Jena 64 (1948)
LEVER	"Histopath. d. Haut" Stuttgt. 1958
LEZGUS, R.	Z. klin. Med. 148, 119 (1951)
LIGHTERMAN, I.	Oral. Surg. St. Louis 4, 351 (1951)
LINSER, K.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 89, 365 (1954)
LIPSTEIN, S.	" 60, 106 (1938)
LOESCHKE, H.	Beitr. path. Anat., Jena 77, 231 (1927)
LOEVGREN, O.	Acta med. Scand. 163, (1945)
LÖWENBERG-SCHARENBERG, K.	J. Neuropath., Baltimore 9, 93 (1950)
LORINCZ, A.	Arch. Dermat. Syph. Chicago 83, 166 (1961)
LUTZ	Dermatologica 94, 200 (1947)
MADDEN, J.	Arch. Dermat. Syph. Chicago 29, 805 (1934)
	zit. n. MICHELSON u. LYNCH
MANDEMA	Erg. Inn. Med. 9, 593 (1957)
	zit. n. WALDENSTRÖM
de MARCHI, M.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 66, 245 (1941)
MARCHIONINI, A.	" 52, 196 (1936)
	" 53, 395 (1936)
	" 54, 297 (1937)
	Arch. Dermat. Syph. Berlin 178, 65 (1939)
MARCHIONINI, A. u. F. JOHN	" 173, 545 (1936)
MASANTI, J. G. u. A. PATALANO	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 105, 18 (1959/60)
	" 109, 91 (1961)
MASCHKILLEISON, L. N.	Acta dermat. -venereol. XI, 76 (1930)
MASSE, R. u. DREVES	Bull. Soc. frc. dermat. syph. 58, 486 (1951)
MATRAS, A.	Arch. Dermat. Syph. Berlin 170, 664 (1934)
	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 42, 290 (1932)
	" 54, 486 (1937)
MAYER-OBIDITSCH, I.	Frf. Zschr. Path. 57, 492 (1943)
MEDEIROS, C. M.	Ann. brasil. dermat. sif. 31, 147 (1956)
	ref. Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 98, 211 (1957)
MEIER, R.	Med. Grundlagenforschg. (Bauer) II/398 (1959)
MERKEL, H.	Dtsch. med. Rdsch. Berlin 3, 1068 (1949)
MEYER, K.	Physiol. Rev. Baltimore 27, 335 (1947)
MEYER-ARENDT, J.	Klin. Wschr. 1952, 739
MICHELSON, H. E. u. F. W. LYNCH	Arch. Dermat. Syph. Chicago 39, 805 (1934)
	" 32, 363

MIESCHER, G.	Dermatologica 91, 117 (1945)
	" 102, 357 (1951)
	Dermat. Z. 76, 1 (1937)
MILLIKEN, J. A.	Cannad. Med. Ass. J. 73, 458 (1955)
	ref. Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 95, 228 (1956)
MISSMAHL, H. P. u. M. HARTWIG	Virch. Arch. path. Anat. 318, 518 (1950)
	" 324, 489 (1953)
MOHR u. STAHELIN	Hdb. d. Inn. Med. IX/2 S. 960, 759
MOLLOW, H. u. H. LEBELL	Wien. Arch. inn. Med. 22, 205 (1932)
MONACELLI, M.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 57, 515 (1937)
MORGENSTERN, Z.	Virch. Arch. path. Anat. 259, 698 (1926)
MOSCHKOWITZ, E.	Ann. Int. Med. 10, 73 (1936)
MUSGER, A.	Im Lb. d. Haut-u. Geschl. -Krkh. v. E. Riecke, Stuttgart 1962
MUSIAL, A.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 45, 745 (1933)
NEUBERG, C.	Verh. Dtsch. Ges. Path. 7. Tgg. 1904
NEUNER, W.	Dermat. Wschr. Leipzig 110, 529 (1940)
NÖDL, F.	Arch. Dermat. Syph. Berlin 198, 319 (1954)
NOMLAND, R.	Arch. Dermat. Syph. Chicago 33, 85, 391(1936
NOMLAND, R. u. F. V. PLUMMER	" 29, 470 (1934)
NORDMANN, M.	Frf. Zschr. Path. 61, 916 (1950)
NOVALES, J.	III. Congr. ib. -lat. Derm. 1959, 273
	ref. Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 106, 183 (1960)
OSTERTAG, B.	Zbl. allg. Path. 56, 253 (1933)
	Z. meschl. Vererb. u. Konstit. -lehre 30, 105 (1950)
PALITZ, L. L. u. S. PECK	Arch. Dermat. Syph. Chicago 65, 451 (1952)
PECK, S. M.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 91, 68 (1955)
PENELLA, L.	" 74, 93 (1950)
PENICHE, J.	" 107, 51 (1960)
PERÄSALO, O. u. J. LATVALAHTI	Erg. Inn. Med. 11, 372 zit. n. KRÜCKE (1959)
PERNIS, B., G. SCHNEIDER u. CH. WUNDERLY	Aerztl. Forschg. Wörish. 7, 455 (1953)
PERNOT, J. M. e. al.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 94, 349 (1956)
PETERS, J. T.	Arch. Path. Chicago 35, 832 (1943)
PETERS, G.	Verh. Dtsch. Ges. Path. 32, 83 (1950)
PHILPOTT, O. S. u. A. W. FRESHMAN	Arch. Dermat. Syph. Chicago 33, 970 (1936)
PICCHINI, L. u. A. FABRIS	Arch. sci. med. Torino 54, 551 (1930)
PICK, L.	Klin. Wschr. 1931, 1515
	Med. Welt 37, 1325 (1932)
PICKL, H.	Chirurg 21, 650 (1950)
	ref. Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 76, 387 (1951)

PIQUET, B. u. J. GUILAINE — Bull. Soc. frc. dermat. syph. 64, 375 (1957)
PIRNAY, R. — Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 102, 34 (1958/59)
PLENGE, K. — zit. n. SPECKS
PROPP, S., R. T. BEEBE u. A. WRIGHT — Blood 9, 397 (1954)
PUENTE, J. J. u. M. A. MAZZINI — Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 63, 681 (1940)
RAMOS e SILVA, J. — " 67, 551 (1941)
RANDERATH, E. — Virch. Arch. path. Anat. 314, 388 (1947)
Verh. Dtsch. Ges. Path. 32, 27 (1948)
Hdb. Allg. Path. v. F. Büchner, E. Letterer E. Roulet V/2, 175
REBEL, H. H. — "Klin. Zahnheilkd." München 1954, 82
REIMANN, H. A., P. F. SAHYOUN u. H. T. CHAGLASSIAN — Arch. Int. Med. Chicago 93, 673 (1954)
REISERT, P. M. — im Lb. d. spez. path. Physiol. v. Heilmeyer 1960, 495
RISTOW, W. — HNO-Wegweiser 6, 204 (1957)
RÖCKL, H. — Dermat. Wschr. Leipzig 139, 160 (1959)
RÖCKL, H., M. METZGER u. H. W. SPIER — Klin. Wschr. 1954, 253
RÖMER, O. — zit. n. HOLLER u. VOLLAND
ROMHANYI, G. — Zbl. allg. Path. 80 (1943)
" 95, 130 (1956)
ROSEN, S. H. — U. S. Arm. Forc. Med. J. 2, 709 (1951)
ROSENBLATT, M. B. — " 2, 739 (1951)
ROSENBLUM, A. J. — Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 67, 79 (1941)
RUKAVINA, J. G., W. D. BLOCK, A. C. CURTIS e. al. — Proc. Centr. Soc. Clin. Res. 28, 46 (1955)
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N. Y. 89, 175 (1955)
Circulation 12, 499 (1958)
J. Investig. Dermat. Baltimore 27, 111 (1956)
J. Laborat. Clin. Med. St. Louis 47, 357 (1956)
Medicine 35, 239 (1956)
J. Investig. Dermat. Baltimore 28, 258 (1957)
RUSCH — Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 41, 38 (1932)
" 45, 298 (1933)
SAGHER, F. — Arch. Dermat. Syph. Chicago 53, 342 (1946)
SALCZER, R. — Med. Diss. Paris 1956
ref. Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 99, 166 (1957/58)
SANNICANDRO, G. — Giorn. ital. dermat. 74, 1499 (1933)
ref. Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 48, 530 (1934)
SANTLER — Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 90, 166 (1954/55)
SAPPINGTON, S. W., J. H. DAVIE u. J. A. HORNEFF — J. Laborat. Clin. Med. St. Louis 27, 882 (1942)

SCHETTLER, G.	Z. Inn. Med. Leipzig 1948, 557
SCHMID, K. O.	Krebsarzt, Wien 11, 329 (1956)
SCHMIDT, M. B.	Virch. Arch. path. Anat. 313, 180 (1945)
SCHNEIDER, G.	" 317, 26 (1949)
	" 327, 343 (1958)
	Verh. Dtsch. Ges. Path. 1953, 178
SCHOEN, R. u. W. TISCHENDORF	Hdb. d. Inn. Med. v. G. v. Bergmann, W. Frey u. H. Schwiegk VI/1 954, 976
v. SCHOENBERG, W. D.	Frf. Zschr. Path. 59, 477 (1948)
SCHREUS	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 39, 32 (1932)
	" 52, 67 (1936)
SCHROER, R.	Arch. Ohr-Nas. Kehlk. -hk. 162, 53 (1952/53)
SCHUERMANN, H.	"Krkh. D. Mundschlmh. u. d. Lippen" 1958, 265
SCHWEICH, L.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 107, 51 (1960)
SCOLARI, E.	" 50, 48 (1935)
SCOTT, R. A. u. M. BERGHORN	" 109, 293 (1961)
SELIKOFF, F. J. u. E. H. ROBITSEK	Amer. J. Path. 23, 1099 (1947)
SHUTTLEWORTH, J. S. u. S. H. ROSS	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh., 97, 39 (1957)
SIEGEL, J. M.	Arch. Dermat. Syph. Chicago 73, 564 (1956)
SIEGMUND, H.	Zbl. allg. Path. 89, 458 (1953)
SNAPPER, I.	Arch. Int. Med. Chicago 93, 497 zit. n. JACKSON
SOUZA, A. R. u. L. PATRICIO	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 83, 123 (1953)
SPECKS, J. W.	Med. Diss. Köln 1956 U56/5303
SPRAFKE, H.	Dermat. Wschr. Leipzig 126, 1017 (1952)
STEIGLEDER, G. K.	im Hdb. d. Allg. Path. v. F. Büchner, E. Letterer u. F. Roulet III/2, 593
STEMMERMANN u. AUERBACH	Amer. J. med. Sci. 208, 305 (1944)
STOEBER, E.	Dtsch. Arch. Klin. Med. 176, 642 (1934)
STÖHR, PH.	Dtsch. Med. Wschr. 75, 24 (1950) zit. n. GOTTRO
STORCK, H.	Dermatologica 108, 409 (1954)
STRAUSS, A.	Virch. Arch. path. Anat. 291, 219 (1933)
STURM, A.	im Hdb. d. Inn. Med. v. Heilmeyer 1955, 438
SUSSMANN	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 45, 300 (1933)
SYMMERS, D.	J. Clin. Path. London 9, 187 (1956)
SZODORAY, L.	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 70, 639 (1943)
TARAN, A.	" 58, 88 (1938)
TARANTELLI, E.	Policlinico (Sez. Med.) 45, 533 (1938)
	ref. Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 61, 576 (1939)
TARR, R. R. u. H. W. FERRIS	Arch. Int. Med. Chicago 64, 820 (1939)
TEILUM, G.	J. Laborat. Clin. Med. St. Louis 43, 367 (1954)

TEILUM, G.	Acta med. Scand. 149, 453 (1954)
	Acta rheum. Scand. 3, 164 (1957)
TEMIME, P. u. D. PICARD	Bull. Soc. frc. dermat. syph. 62, 205 (1955)
TEXIER, L. u. J. D. CHAUSSEE	" 58, 245 (1951)
	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 99, 55 (1957/58)
THRONE, B.	Arch. Dermat. Syph. Chicago 25, 405 (1932)
TILMANN, H.	Oral. Surg. St. Louis 10, 743 (1957)
TUNGLAND	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 106, 265 (1960)
UNGER, N., M. ZUCKERBROD e. al.	Amer. J. Med. Sci. 216, 51 (1948)
URBACH, E.	Arch. Dermat. Syph. Berlin 174, 400 (1936)
VOLLAND, W.	Virch. Arch. path. Anat. 298, 660 (1937)
WADDINGTON, E.	Proc. Roy. Soc. Med. London 46, 170 (1953)
WALDENSTRÖM, H.	Klin. Wschr. VI/2, 2235 (1927)
WALTHER	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 45, 432 (1933)
	" 48, 102 (1934)
WANDERER	" 52, 282 (1936)
WARSHALL, H. B. u. H. BOLKER e. al.	Arch. Path. Chicago 17, 50 (1934)
WATANABE	Transact. Jap. Path. Soc. 20, 94 (1930)
	ref. LETTERER Aerztl. Forschg. 3, 269 (1948)
WEDROFF, N. S.	Arch. Dermat. Syph. Berlin 163, 578 (1931)
WELLS, C. G.	Brit. J. Dermat. 64, 169 (1952)
WENDLBERGER	Zbl. Haut-Geschl. -Krkh. 56, 7 (1937)
WEYHBRECHT, H.	Dermat. Wschr. Leipzig 125, 63, 460 (1952)
WIEDMANN, A.	Hautarzt 9, 337 (1958)
WILE, U. J. u. A. E. SCHILLER	Arch. Dermat. Syph. Chicago 42, 723 (1940)
WINER, L. H.	" 23, 866 (1931)
WOLF, M.	" 67, 407 (1953)
WOLFRAM, ST.	Arch. Dermat. Syph. Berlin 184, 289 (1943)
WOOLDRIDGE, W. E. u. J. B. FRERICHS	Arch. Dermat. Syph. Chicago 82, 230 (1960)
WUCHERPFENNIG, V.	Arch. Dermat. Syph. Berlin 184, 297 (1943)
	Zbl. Haut-Geschl.- Krkh. 44, 132 (1933)
ZWAHLEN, P.	Med. Diss. München 1959 U 59/6393

Angaben über die ältere Literatur finden sich im Jadassohnhandbuch IV/3 S. 352. Über die Paramyloidose hat KRÜCKE 1959 eine umfangreiche Sammlung von Literaturhinweisen (20 Seiten) veröffentlicht (Erg. inn. Med. 11, 320)

Abschließend möchte ich Herrn Professor Dr. H. RÖCKL für die Anregung des Themas und für manchen wertvollen Hinweis während der Ausarbeitung herzlich danken.

LEBENSLAUF

Am 28. September 1936 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Albert Hehle und seiner Ehefrau Anny, geb. Gerlsberger in München geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in München trat ich in die Rupprecht-Oberrealschule, München ein.

Im Wintersemester 1956/57 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Zahnheilkunde. Die zehnsemestrige Studienzeit verbrachte ich ausschließlich in München und beendete sie am 14. Dezember 1961 mit dem Staatsexamen.

Seit Januar 1962 bin ich als Assistent in der Praxis meines Vaters in München tätig.